FIBRINOLYTISCHE UND GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE PARAMETER WÄHREND DER FIBRINOLYTISCHEN THERAPIE MIT STREPTOKINASE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER FRÜHPHASE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
CLAUS–DIETER BLUSCHKE
aus Berlin

Bonn 1976

FIBRINOLYTISCHE UND GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE PARAMETER WÄHREND DER FIBRINOLYTISCHEN THERAPIE MIT STREPTOKINASE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER FRÜHPHASE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
CLAUS–DIETER BLUSCHKE
aus Berlin

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. M. Martin

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. K. Schander

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.1976

Aus der Aggertalklinik, Klinik für Gefäßerkrankungen
der LVA Rheinprovinz, Engelskirchen
Chefarzt: Professor Dr. W. Schoop

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T

	Seite
EINLEITUNG	5
MATERIAL UND METHODIK	8
A) Patientenkollektiv	8
B) Apparative Ausrüstung	10
C) Reagenzien	11
D) Gerinnungsphysiologische und fibrinolytische Untersuchungen	13
E) Infusionstechnik	18
F) Dosierungsschema	21
ERGEBNISSE	22
1. Verhalten der fibrinolytischen Parameter	22
2. Verhalten der gerinnungsphysiologischen Parameter	23
3. Beziehung zwischen Körpergewicht und mittlerer Streptokinase-Konzentration im Plasma	27
4. Beziehung zwischen Circulating Anti-Streptokinase Content (CAC) und mittlerer Streptokinase-Konzentration im Plasma	28
5. Anhang	29
DISKUSSION	32
ZUSAMMENFASSUNG	42

LITERATURVERZEICHNIS 45

TABELLEN 55

ABBILDUNGEN 85

LEBENSLAUF

EINLEITUNG

TILLET und GARNER entdeckten 1933, daß sich durch Kulturen und Kulturfiltrate von β-hämolysierenden Streptokokken Fibringerinnsel auflösen ließen. Diesen Vorgang der Spaltung von Fibrinmolekülen nannten sie Fibrinolyse. Die Substanz, die diese Reaktion veranlaßt, wurde später als "Streptococcal fibrinolysin" bezeichnet.

MILSTONE wies 1941 nach, daß zur Fibrinolyse neben dem genannten "Streptococcal fibrinolysin" ein weiterer im Serum befindlicher "Lytic factor" notwendig war. Später zeigten CHRISTENSEN (1945) und CHRISTENSEN und McLOED (1945), daß es sich bei diesem Lysinfaktor um ein inaktives proteolytisches Enzym des Serums handelt (später Plasminogen genannt), was durch das Streptococcal fibrinolysin aktiviert werden konnte. Damit war ein erster Hinweis gegeben, daß die Streptococcal fibrinolysin-Komponente kein fibrinolytisches Enzym war, sondern eine Zwischenstufe im Ablauf der Fibrinolyse darstellte. Aus diesem Grund erfolgte durch CHRISTENSEN und McLOED (1945) die Umbenennung von Streptococcal fibrinolysin in Streptokinase, der auch heute noch gebräuchlichen Bezeichnung. Zur Fibrinolyse und damit zur Thrombolyse kommt es durch Aktivierung dieses inaktiven Enzyms, des Plasminogens, zu dem proteolytischen Enzym Plasmin. Diese Aktivierung des fibrinolytischen Enzymsystems kann sowohl durch körpereigene (KWAAN und ASTRUP 1965, TODD 1969) als auch durch exogen zugeführte Aktivatoren erfolgen. Die Streptokinase ist ein solcher normalerweise nicht im Organismus vorkommender Aktivator der Fibrinolyse. Sie ist wie erwähnt ein Stoffwechselprodukt β-hämolysierender Streptokokken und wird aus deren Kulturfiltrat mit einem sehr hohen Reinheitsgrad gewonnen.

Bei der Aktivierung des fibrinolytischen Systems entsteht durch äquimolare Komplexbildung zwischen Streptokinase und Plasminogen ein sogenannter Aktivator, der die Bildung von Plasmin aus Plasminogen katalysiert (BLATT et al. 1960, HEIMBURGER 1962, DAVIES et al. 1964, De RENZO et al. 1967, SCHWICK und HEIMBURGER 1969). KLINE und FISHMAN (1957) sowie HEIMBURGER und SCHWICK (1962 a, b) kamen zu der Auffassung, daß ein bestimmter Molekülbezirk des Plasminogens Proaktivatoreigenschaften enthält, während ein anderer Bezirk des Plasminogenmoleküls die Vorstufe des Plasmins darstellt. Von HEIMBURGER und SCHWICK wurde wegen dieser beiden funktionellen Gruppen des Plasminogenmoleküls die Bezeichnung Plasminogen-Proaktivator eingeführt.

KLINE und FISHMAN (1961) konnten nachweisen, daß die Aktivatorwirksamkeit in Abhängigkeit von der zugesetzten Menge Streptokinase zunimmt, während gleichzeitig die Plasminaktivität abfällt. Kleinere Streptokinasemengen lösen also eine stärkere Plasminämie aus als große Mengen.

Da Plasmin als Protease nicht substratspezifisch ist, kommt es neben der erwünschten Fibrinolyse u.a. auch zur proteolytischen Zersetzung von Fibrinogen, Faktor V und Faktor VII (DEUTSCH und FISCHER 1960). Die hierbei anfallenden Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte führen zu Antithrombineffekten (NIEWIAROWSKI und KOWALSKI 1958) und Fibrinpolymerisationsstörungen (LATALLO et al. 1962, HIRSH et al. 1965). Die Fibrinogenspaltprodukte wurden von ALKJAERSIG, FLETCHER und SHERRY (1962) als Hauptursache des bei der thrombolytischen Therapie auftretenden Koagulationsdefektes angesehen.

Um bei der thrombolytischen Therapie der Störung im Blutgerinnungssystem weitgehend vorzubeugen, ist nach Ansicht vieler Autoren einer hochdosierten Streptokinasezufuhr, bei der relativ schnell eine plasminarme Phase

erreicht wird, der Vorzug zu geben, zumal sich auch während der plasminfreien Phase eine Thrombolyse nachweisen ließ (VERSTRAETE, AMERY, J. VERMYLEN, C. VERMYLEN und DE VRECKER 1964, VERSTRAETE et al. 1966, HIEMEYER und RASCHE 1966).

Nach Einführung von Streptokinase in die Humanmedizin durch TILLET, JOHNSON und McCARTHY 1955 konnten JOHNSON und McCARTHY 1959 erstmals die Auflösung intravasaler Gerinnsel angiographisch nachweisen. Zunächst galten nur frische Thromben als einer erfolgreichen fibrinolytischen Therapie zugänglich (DEUTSCH und FISCHER 1960, SCHMUTZLER und KOLLER 1965, HIEMEYER 1967, SCHMUTZLER 1968). Später zeigte sich, daß auch ältere Thromben noch unorganisiertes lysierbares Material enthalten und damit auch noch einer thrombolytischen Behandlung zugeführt werden können (ALEXANDER et al. 1968, EHRINGER und FISCHER 1968, GOTTLOB und BLÜMEL 1968, SCHOOP et al. 1968 a, b, c, MARTIN, SCHOOP und ZEITLER 1970, MARTIN et al. 1971).

Bis heute konnte noch nicht eindeutig geklärt werden, welche Bedeutung der Anti-Streptokinase-Titer für die Einleitung einer fibrinolytischen Therapie besitzt, bzw. ob die bisher verwendete Titrationsmethode nach DEUTSCH und FISCHER als exakte Grundlage für die Bemessung der Initialdosierung angesehen werden kann. Weiterhin blieb bisher unklar, ob die Streptokinase-Erhaltungsdosis in irgendeiner Beziehung zum vorher austitrierten Antikörpertiter stehen sollte, wie dies von SCHMUTZLER (1965) empfohlen wurde. Völlig ungeklärt ist auch die Bedeutung des Körpergewichtes bei der Dosierung von Streptokinase.

Diesen Fragen wird speziell in der vorliegenden Arbeit nachgegangen und zu ihrer Beantwortung differenziertere Verfahren der Fibrinolysekontrolle wie quantitative Streptokinase-, Plasminogen- und Plasmin-Bestimmungen angewendet.

MATERIAL UND METHODIK

A) Patientenkollektiv

Bei 10 Patienten mit einer arteriellen Verschlußkrankheit wurde eine Streptokinase-Therapie durchgeführt. Es handelte sich um 10 Männer im Alter von 38 bis 68 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 56 Jahren. Bei diesem Patientenkollektiv lagen Stenosen bzw. Verschlüsse im Bereich der abdominalen Aorta, der A. iliaca oder der A. femoralis vor (Tabelle 1).

Die Indikation für die Streptokinase-Behandlung war: das Vorhandensein von nicht organisiertem lysierbaren Material an der Gefäßwand. Die Lysierbarkeit dieses Materials ist abhängig von Verschlußalter und Verschlußlokalisation. Das Verschlußalter muß aus der Anamnese oder aus eventuell vorliegenden früheren Angiogrammen geschätzt werden. Die Aussichten auf eine erfolgreiche Lyse sind im Bereich der Arteria femoralis und der Arteria poplitea bis zu einem Verschlußalter von 6 Wochen günstig, bei der Arteria iliaca ist bis zu 6 Monaten nach Verschluß oder Stenoseeintritt mit einem Lyseerfolg zu rechnen, bei der Aorta abdominalis auch noch nach einem Zeitraum von mehr als einem Jahr (MARTIN et al. 1970).

Die klinische Diagnose eines stenosierenden oder obliterierenden Gefäßprozesses und seine Lokalisation wurden durch Pulstastbefunde und Auskultationsbefunde gestellt. Die Diagnose wurde dann durch Oszillographie in Ruhe und nach Belastung und durch Messung der peripheren systolischen Blutdruckwerte gesichert. Für die Oszillographie wurde der mechanische Oszillograph nach GESENIUS und KELLER benutzt und ein Ruhe- und Belastungsoszillogramm registriert (SCHOOP und LEHNER 1963).

Die peripheren systolischen Blutdrucke wurden mit dem Doppler-Ultraschall-Flow-Detector (Parks Elektronics) gemessen.

Da der röntgenmorphologische Befund einen wichtigen Hinweis auf den voraussichtlichen Erfolg einer thrombolytischen Behandlung gibt (ZEITLER et al. 1969, SCHOOP und ZEITLER 1973) wurde angestrebt, vor Beginn der Therapie ein Angiogramm anzufertigen. Im vorliegenden Kollektiv war dies in 9 von 10 Fällen möglich. Außerdem sollte nach Möglichkeit vor der Lysebehandlung ein Aneurysma ausgeschlossen werden. Um Blutungskomplikationen aus der Punktionsstelle zu vermeiden, wurde der Lysebeginn frühestens 7 Tage nach abdominaler Katheterangiographie und 14 Tage nach translumbaler Aorto-Arteriographie angesetzt.

Kontraindikationen mußten ausgeschlossen werden. Als solche galten: haemorrhagische Diathese, cerebraler Insult, frisches Ulcus ventriculi oder duodeni. Lag eine Hypertonie vor, wurde die Lysebehandlung erst nach medikamentöser Blutdrucksenkung auf normotone Werte vorgenommen.

B) Apparative Ausrüstung

'Unita I'-Infusionsmaschine mit 50 ml Rekordspritzen der Fa. B. Braun, 3508 Melsungen

Braunüle 1 R (Best.-Nr. 42 00 11) der Fa. B. Braun, 3508 Melsungen

Gefäßkatheter zur Braunüle 1 R (Best.-Nr. 42 10 25) der Fa. B. Braun, 3508 Melsungen

Mandrin 1 R (Stilett) für die Braunüle 1 R der Fa. B. Braun, 3508 Melsungen

Perfusor Infusionsleitung 200 cm (Katalog-Nr. 72 292) der Fa. B. Braun, 3508 Melsungen

Kupplungsstück, Schlauchansatz/Rekord-Lok-Konus (Best.-Nr. 72 210) der Fa. B. Braun, 3508 Melsungen

Coagulometer nach SCHNITGER und GROSS, Hersteller: H. Amelung KG, 4920 Lemgo-Brake

Thrombelastograph der Fa. Hellige, 7800 Freiburg/ Breisgau

C) Reagenzien

Calcium-Thromboplastin der
Behringwerke AG, 3550 Marburg/Lahn

PTT-Reagenz der
Behringwerke AG, 3550 Marburg/Lahn

Test-Thrombin der
Behringwerke AG, 3550 Marburg/Lahn

Test-Streptokinase der
Behringwerke AG, 3550 Marburg/Lahn

Rinderfibrinogen der
Behringwerke AG, 3550 Marburg/Lahn

Antithrombin-Reagenz Roche der
Fa. Hoffmann-La Roche, 7889 Grenzach/Baden

Topostasin^{R}, Flaschen zu 6000 E, der
Fa. Hoffmann-La Roche, 7889 Grenzach/Baden

Plasmin NOVO der
NOVO Industri AS, Kopenhagen/Dänemark

Reptilase-Reagenz^{R} der
Boehringer GmbH, 6800 Mannheim

Natriumcitrat-Lösung 3,8 % der
Fa. Merck, 6100 Darmstadt

Calciumchlorid-Lösung 0,025 mol/l der
Behringwerke AG, 3550 Marburg/Lahn

Äthanol absolut der
Fa. Merck, 6100 Darmstadt

Diäthyläther p.A. der
Fa. Merck, 6100 Darmstadt

5 % EDTA (= Titriplex III) der
Fa. Merck, 6100 Darmstadt

Michaelispuffer pH 7,4 und pH 7,8

Trasylol^{R}, Bayer, 5090 Leverkusen

Streptase^{R}, Fläschchen zu 100 000 E, 250 000 E und
750 000 E der Behringwerke AG, 3550 Marburg/Lahn

Liquemin^{R}, Fläschchen zu 25 000 E/5 ml, der
Fa. Hoffmann-La Roche, 7889 Grenzach/Baden

D) Gerinnungsphysiologische Untersuchungsmethoden

1. Einphasen-Gerinnungszeitbestimmung nach QUICK (1936)

= Thromboplastinzeit unter Verwendung von Calcium-Thromboplastin der Behringwerke AG, Marburg/Lahn.
Das zu untersuchende Citratplasma wurde bei 37°C mit Calcium-Thromboplastin versetzt und der Gerinnungseintritt mit dem Coagulometer nach SCHNITGER und GROSS (1954) erfaßt.

Normalwert: 94,8 %
Standardabweichung s = ± 10,5 %

2. Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit nach PROCTOR und RAPAPORT (1961)

mit dem PTT-Reagenz der Behringwerke AG, Marburg/Lahn.
Das PTT-Reagenz besteht aus isolierten und gewaschenen Human-Thrombozyten mit einem Zusatz von Kaolin. PTT-Reagenz und Citratplasma wurden zusammengegeben und zur vollständigen Aktivierung des endogenen Systems der Blutgerinnung bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von Calciumchloridlösung 0,025 mol/l wurde der Gerinnungseintritt mit Hilfe des Coagulometers bestimmt.

Normalwert: Gerinnungszeiten bis zu 38,5 sec
Standardabweichung s = ± 3,3 sec

3. Bestimmung der "korrigierten" Reptilasezeit (cRT), SORIA (1969)

Reptilase-Reagenz enthält einen gerinnungsfördernden Anteil, der eine thrombinähnliche Wirkung besitzt. Im Gegensatz zu Thrombin wird Reptilase in ihrer Wirkung durch Antithrombin III nicht beeinflußt. Heparin, Heparinoide und Hirudin

verlängern die Gerinnungszeit nicht. Citratplasma wurde bei 37°C durch Zugabe von Reptilase-Reagenz zur Gerinnung gebracht. Zur Normalisierung des Fibrinogens wurde die Menge des vorgelegten Patientenplasmas auf die Hälfte reduziert und durch Normalplasma (Plasma mit einem Fibrinogengehalt um 300 mg%) ergänzt. Verlängerte Gerinnungswerte sprechen ausschließlich für das Vorliegen von Polymerisationshemmern. Dazu gehören die als Antithrombin VI bezeichneten Fibrinspaltprodukte FDP (fibrin degrating products).

4. Gravimetrische Fibrinbestimmung (GRAM 1921)
Citratplasma wurde mit der gleichen Menge Calciumchloridlösung 0,025 mol/l versetzt und für 2 Std. im Wasserbad bei 37°C belassen. Das entstandene Koagulum wurde mit physiologischer Kochsalzlösung und Aqua dest. ausgewaschen und anschließend in absolutem Alkohol und Äther zum Entwässern gebracht. Das so gewonnene Fibrin muß weiß aussehen und spröde sein. Zur weiteren Trocknung beließ man das Fibrin für 12 Stunden (= über Nacht) im Brutschrank bei 37°C. Anschließend wurde das Gewicht auf der Analysenwaage ermittelt und der Fibringehalt errechnet.

Normalwert: 394 mg%
Standardabweichung s = ± 54 mg%

5. Quantitative Streptokinasebestimmung nach MARTIN (1974 a, b)
Streptokinasekonzentrationen im Plasma können quantitativ mit Hilfe eines Clot-Lysis-Testes erfaßt werden. Das Testsystem bestand aus Rinderfibrinogen, Rinderplasminogen, Human-Euglobulin, EDTA, Humanplasma (mit unbekanntem Streptokinaseanteil) und Thrombin. Streptokinase bildete mit

dem im Überschuß anwesenden Humanplasminogen Aktivator. Dieser wandelte Rinderplasminogen in Plasmin um, was zu einer Auflösung des Testgerinnsels führte. Da Streptokinase nur mit Humanplasminogen nicht aber mit Rinderplasminogen Aktivator zu bilden vermag, hing die Umwandlungsrate von Rinderplasminogen in Plasmin, bzw. die Geschwindigkeit der Gerinnselauflösung, von der sich ergebenden Aktivatorkonzentration ab. Diese ist, da Humanplasminogen in Form der Euglobulinlösung im Überschuß ("fixed excess") vorhanden war, allein abhängig von der Menge der anwesenden Streptokinasekonzentration. Somit konnte die Lysezeit als reziprokes Maß für die Streptokinasekonzentration angesehen werden.

6. Semiquantitative Plasminogenbestimmung mit Hilfe des Thrombelastographen (MARTIN 1969)
Diese Methode beruht auf der Lysezeitbestimmung eines Standardgerinnsels, welches definierte Mengen von Rinderfibrin, Rinderplasminogen, Humanplasma, Streptokinase und Thrombin enthält. Die gemessene Zeit von der Gerinnselbildung bis zur Auflösung war dabei ein reziprokes Maß für den Plasminogengehalt des zugeführten menschlichen Plasmas.

7. Plasminbestimmung mit Hilfe der Fibrinplattentechnik nach LASSEN (1952)
Plasminogen ist die inaktive Vorstufe des fibrinolytischen Enzyms Plasmin und kann z.B. durch Streptokinase in dieses umgewandelt werden. Das Substrat von Plasmin stellt u.a. Fibrin dar, welches durch die Enzymwirkung in verschiedene Bruchstücke abgebaut wird. Mit Hilfe von erhitzten Rinderfibrinplatten können derartige Plasminquantitäten erfaßt werden. Die Standardisierung erfolgt in NOVO-Einheiten.

8. Streptokinase-Resistenztest nach DEUTSCH und FISCHER (1960)

Mit Hilfe des o.g. Streptokinase-Resistenztestes wurden die Antikörper gegen Streptokinase, die infolge eines früheren Kontaktes mit Streptokokken entstanden waren, erfaßt.

Reagenzien: Test-Streptokinase der Behringwerke AG, Marburg/Lahn, der Inhalt eines Fläschchens (5000 E) wurde in 2,5 ml phys. Kochsalzlösung aufgenommen. 1,0 ml dieser Lösung enthielt somit 2000 E Streptokinase. Test-Thrombin der Behringwerke AG, Marburg/Lahn, der Inhalt eines Fläschchens (60 NIH-Einheiten) wurde in 1,0 ml dest. Wasser gelöst und davon 0,5 ml mit weiteren 2,5 ml dest. Wasser verdünnt. Die Endkonzentration dieser Lösung betrug 10 NIH-Einheiten Test-Thrombin/ml.

6 Reagenzgläser wurden mit A, B, C, D, E und F bezeichnet. In Röhrchen B - F gab man je 1,0 ml phys. Kochsalzlösung. 1,0 ml Streptokinase-Stammlösung (2000 E/ml) gab man in Röhrchen A und 1,0 ml Streptokinase-Stammlösung (2000 E/ml) wurde in Röhrchen B mit der phys. Kochsalzlösung gut vermischt. 1,0 ml des Gemisches aus Röhrchen B wurde überpipettiert in Röhrchen C, durch mehrmaliges Aufziehen gut vermischt und wiederum 1,0 ml in das nächste Reagenzglas (D) überpipettiert. Dieser Vorgang wurde fortgesetzt bis einschließlich Röhrchen F. Folgende Streptokinase-Konzentrationen wurden somit erzielt:

Röhrchen	A	- 2000	E/ml
	B	- 1000	E/ml
	C	- 500	E/ml
	D	- 250	E/ml
	E	- 125	E/ml
	F	- 62,5	E/ml

Weitere 6 Reagenzgläser wurden mit a, b, c, d, e und f bezeichnet. Aus der Verdünnungsreihe A - F wurden je 0,1 ml in das analoge Reagenzglas a - f pipettiert. Hinzu kamen

je 1,0 ml gemischtes Citratblut (1 + 9) und
je 0,1 ml Thrombinlösung (10 E/ml).

Es resultierte folgende Streptokinase-Konzentration:

Röhrchen	a	-	200	E/ml
	b	-	100	E/ml
	c	-	50	E/ml
	d	-	25	E/ml
	e	-	12,5	E/ml
	f	-	6,25	E/ml

Jedes Röhrchen gut durchschütteln. Nach 10 Minuten Einwirkungszeit im Wasserbad bei 37°C wurde das erste Röhrchen ermittelt, in dem sich das zunächst entstandene Blutgerinnsel wieder vollständig gelöst hatte. Zur besseren Sichtbarmachung der Lyse in den einzelnen Röhrchen wurde deren Inhalt auf einem Bogen Filterpapier streifenförmig ausgegossen. Dadurch konnte genau beurteilt werden, ob eine vollständige Thrombolyse eingetreten war. Der Streptokinasegehalt des ermittelten Röhrchens, multipliziert mit dem Körpergewicht des Patienten in kg und dem Faktor 70, ergab die Streptokinasemenge, die erforderlich war, um den im Körper vorhandenen Streptokinase-Antikörpergehalt zu neutralisieren.

E) Infusionstechnik

Die Infusionsbehandlung erfolgte maschinell mit dem "Unita I"-Infusionsgerät. Mit einer Braunüle wurde eine Vene, nach Möglichkeit in Unterarmmitte, punktiert und anschließend ein Gefäßkatheter durch die Braunüle in die Vene eingeführt. Ein 2 m langer Plastikschlauch verband die Infusionsmaschine mit der Braunüle. Infusionsschlauch und Braunüle wurden über ein Kupplungsstück miteinander verbunden, nachdem das Plastikansatzstück am Infusionsschlauch abgeschnitten worden war.
Am anderen Arm, bei Linkshändern auf der rechten Seite, wurde ebenfalls eine Braunüle gelegt und dann mit einem Mandrin verschlossen. Über diese Braunüle erfolgten dann die täglichen Blutentnahmen. Beide Braunülen wurden mit Heftpflaster sorgfältig fixiert.

Der Patient lag während der Dauerinfusion grundsätzlich im Bett. Nur zum Waschen, zur Benutzung des Nachtstuhles und für die Belastungsoszillographie durfte das Bett verlassen werden. Durch den 2 m langen Plastikschlauch, der das Infusionsgerät mit der Braunüle verband, war der dazu notwendige Aktionsradius gegeben.

Zunächst erfolgte die Zufuhr der Initialdosis. Die errechnete Streptokinasemenge wurde in 5 %iger Glucoselösung gelöst und in einer 50 ml Rekordspritze auf 30 ml aufgezogen. Durch Einstellung auf eine Infusionsgeschwindigkeit von 90 ml/h wurde die Initialdosis innerhalb von 20 Minuten infundiert. Während dieser 20 Minuten blieben wir am Bett des Patienten. Bei einem Teil der Patienten kam es etwa 3 - 4 Minuten nach Beginn der Streptokinasezufuhr zu typischen Frühreaktionen: Kopfröte, Atembeklemmung und Kreuzschmerzen.

Bei diesen Patienten wurden die Infusionsmaschinen abgestellt und 50 mg Prednisolon (Solu-Decortin H^{R}), die aufgezogen bereitlagen, in die Braunüle injiziert. Nach Abklingen dieser Frühsymptome, in der Regel nach wenigen Minuten, wurde die Zufuhr der Initialdosis fortgesetzt. Nachdem die Initialdosis zugeführt war, erhielten die Patienten, bei denen es nicht zu einer Frühreaktion gekommen war, ebenfalls 50 mg Prednisolon.

Anschließend erfolgte die Dauerinfusion der Erhaltungsdosis. In 50 ml 5 %iger Glucoselösung wurde die über die nächsten 24 Stunden zuzuführende Streptokinase gelöst. Nach Einlegen der Rekordspritze mit dem Inhalt der Dauerinfusion in die Halterung der Infusionsmaschine wurde zunächst der Inhalt des Infusionsschlauches, der 4 ml beträgt, noch mit der alten Geschwindigkeit von 90 ml/h infundiert. Dies ließ sich mit Hilfe einer Luftblase leicht durchführen. Hatte die Luftblase, die am distalen Ende des Infusionsschlauches erzeugt wurde, die Braunüle erreicht, war die Initialdosis erst vollständig zugeführt. Jetzt erst wurde auf die Geschwindigkeit für die Erhaltungsdosis, auf 2 ml/h, umgeschaltet. Mit Hilfe einer Zeitmarkierung, die an der Spritze angebracht wurde, konnte kontrolliert werden, ob der Stempel mit der eingestellten Geschwindigkeit vorrückte. Die Überwachung der Infusion erfolgte Tag und Nacht in einem Abstand von jeweils 2 Stunden. Vor vollständigem Einlauf des Inhaltes dieser 50-ml-Spritze wurde am zweiten Tag eine Streptokinase-Heparin-Mischspritze zubereitet. Es wurden grundsätzlich zu der zuzuführenden Streptokinasemenge 37 500 E Heparin (Liquemin^{R}) in 5 %iger Glucose auf 50 ml aufgezogen. Das entsprach einer stündlichen Zufuhr von 1500 E Heparin. Die weitere Heparindosierung richtete sich nach der Höhe der partiellen Thromboplastinzeit mit Einstellung auf 60 - 90 Sekunden.

Die Dauer der Streptokinasezufuhr betrug bei dem vorliegenden Patientenkollektiv grundsätzlich 72 Stunden. Nach Ablauf dieser Zeit wurde über die Infusionsmaschine weiter Heparin zugeführt. Am Abend des dritten Behandlungstages begannen wir mit der oralen Antikoagulation mit 7 Tabletten Sintrom^{R} (= 28 mg Acenocoumarin), die am folgenden Tag, also am 4. Behandlungstag, mit morgens und abends je 6 Tabletten Sintrom (= 2 mal 24 mg Acenocoumarin) fortgesetzt wurde. Am Morgen des 5. Behandlungstages wurde der Quickwert bestimmt. Um die Heparinwirkung weitgehendst auszuschließen, war die Infusionsmaschine 2 Stunden vor der Blutentnahme abgestellt worden. Lag ein befriedigender Quickwert vor (um 25 %), wurde die Infusion abgenommen. Andernfalls wurde die Heparinzufuhr um 24 Stunden verlängert.

F) Dosierungsschema

Neben einem ausführlichen Gerinnungsstatus wurde bei allen für die Streptokinasebehandlung vorgesehenen Patienten die Menge der zirkulierenden Antikörper gegen Streptokinase durch den Streptokinase-Resistenztest nach DEUTSCH und FISCHER (1960) bestimmt.

Bei unserem Patientenkollektiv wurde als Initialdosis stets die Menge Streptokinase zugeführt, die der errechneten Streptokinase-Antikörpermenge entsprach, also gerade die Streptokinasemenge, die notwendig war, die im Blut der Patienten befindlichen Antikörper zu neutralisieren. Die Initialdosis nannten wir ID (Initial Dose) und die Menge der zirkulierenden Antikörper CAC (Circulating Anti-Streptokinase Content).

Nach 20 Minuten, also nach Zufuhr der Initialdosis, erfolgte dann über 72 Stunden die Infusion der Erhaltungsdosis. Die stündlich gegebene Erhaltungsdosis bezeichneten wir als MD (Maintenance Dose). Sie lag bei 100 000 E Streptokinase pro Stunde über die gesamte Dauer der Streptokinasebehandlung von 72 Stunden.

ERGEBNISSE

1. Verhalten der fibrinolytischen Parameter

a) Quantitative Streptokinasebestimmung

Während der Infusion der Initialdosis, deren Streptokinasemenge dem durch den Streptokinase-Resistenztest ermittelten Antikörpertiter des jeweiligen Patienten entsprach, ließen sich im Patientenplasma innerhalb der ersten 15 Minuten in der Regel keine meßbaren Streptokinase-quantitäten nachweisen. Erste meßbare Streptokinasemengen ergaben sich ab der 20. Minute (Mittelwerte: 20 min: 0,2 E/ml, 30 min: 0,4 E/ml, 60 min: 1,6 E/ml etc.). In der weiteren Folge (Erhaltungsdosis 100 000 E Streptokinase/Stunde) kam es zum weiteren Ansteigen der Plasma-Streptokinase-Konzentration bis auf ein durchschnittliches Maximum von 10,2 E/ml nach 24 Stunden. Anschließend sank der Streptokinasespiegel trotz kontinuierlicher Streptokinase-Infusion langsam bis auf 7,2 E/ml Plasma im Mittel ab (Tab. 2; Abb. 1).

b) Verhalten des Plasminogens

Schon während der Zufuhr der Initialdosis kam es zu einem deutlichen Abfall des Plasminogenspiegels (nach 5 min um 15 %, nach 10 min um 30 %, nach 15 min um 36 % und nach 20 min um 47 %). Nach zweistündiger Infusion war der Plasminogenspiegel auf 6 % des Ausgangswertes abgesunken und nach zwei weiteren Stunden auf 0,83 %. Nach insgesamt 24 Stunden der Thrombolysebehandlung kam es nur noch zu

geringfügigen Schwankungen. 24 Stunden nach Beendigung der Streptokinasezufuhr hatte das Plasminogen bereits wieder 55 % vom Ausgangswert erreicht (Tab. 3; Abb. 2).

c) Plasminnachweis

Vor der Streptokinasebehandlung war Plasmin im Patientenplasma nicht nachweisbar. Fünf Minuten nach Beginn der Infusion war eine Plasminämie von durchschnittlich 0,002 NOVO-E/ml Plasma im Patientenblut vorhanden. 20 Minuten nach Start der Infusion war ein weiterer Anstieg des Plasmins auf 0,016 NOVO-E/ml Plasma nachweisbar. Ein Höchstwert von 0,018 NOVO-E/ml war 30 Minuten nach Infusionsbeginn erreicht. In diesem Bereich hielt sich der Plasminspiegel eine halbe Stunde lang, um dann schnell wieder abzufallen. Nach insgesamt 4 Stunden hatte der Plasminspiegel wieder einen sehr niedrigen Wert (0,002 NOVO-E/ml Plasma) erreicht. Nach 24, 48 und 72 Stunden war Plasmin im Patientenplasma nicht mehr nachweisbar (Tab. 4; Abb. 3).

2. Verhalten der gerinnungsphysiologischen Parameter

a) Fibrinogen

Das Fibrinogen wurde wie erwähnt nach der gravimetrischen Fibrinbestimmung nach GRAM ermittelt. Der Fibrinogenspiegel kann als ein wichtiger Indikator für die proteolytischen Aktivitäten im Plasma angesehen werden. Bei einem durchschnittlichen Fibrinogengehalt von 394 mg% im Patientenplasma vor der Thrombolysebehandlung kam es schon unter der Infusion der Initialdosis

zu einem kontinuierlichen Absinken des Fibrinogens auf durchschnittlich 333 mg%. Nach 24 Stunden war ein Fibrinogenminimum von 150 mg% erreicht. Während der weiteren Streptokinasezufuhr stieg die Fibrinogenkonzentration leicht an (auf 185 mg% nach 48 Stunden und 183 mg% nach 72 Stunden). 24 Stunden nach Ende der Lysetherapie betrug der Fibrinogenspiegel wieder 260 mg% (Tab. 5; Abb. 4).

b) Verhalten der Thromboplastinzeit nach QUICK

Mit dem Quickwert werden Störungen des exogenen Gerinnungssystems erfaßt. Das Ergebnis kann nur durch Änderungen der Faktoren I, II, V, VII, X und durch das Auftreten von Fibrinogen(-Fibrin)spaltprodukten beeinflußt werden. Insofern ist der Quickwert nur als sehr globaler und für differenzierte Beurteilung wenig aussagekräftiger Test zu betrachten. Schon während der Zufuhr der Initialdosis kam es zu einer leichten Abnahme des Quickwertes von dem Mittelwert 94,8 % vor Lyse bis auf 90,3 % nach Beendigung der Zufuhr der Initialdosis nach 20 Minuten. Im weiteren Verlauf erfolgte ein steiler Abfall des Wertes auf 40 % nach insgesamt 120 Minuten. Der niedrigste Wert wurde mit 32,3 % nach 240 Minuten erreicht. Dann erhöhte sich der Quickwert nach insgesamt 24 Stunden wieder auf 38,5 % und nach 48 Stunden auf 45,4 %. Nach 72 Stunden betrug er 39 % und nach 96 Stunden 25 %. Dieser erneute Abfall beruhte auf der 60 Stunden nach Therapiebeginn eingesetzten oralen Antikoagulantienbehandlung mit Acenocoumarin (Sintrom^{R}) (Tab. 6; Abb. 5).

c) Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit (PTT)

Mit der partiellen Thromboplastinzeit werden alle Faktoren des endogenen Gerinnungssystems mit Ausnahme des Plättchenfaktors, der zugesetzt wird, erfaßt: also die Faktoren XII, XI, IX und VIII, daneben die Faktoren X, V, II und I. Außerdem kann die partielle Thromboplastinzeit durch die polymerisationshemmenden Fibrinogenspaltprodukte verlängert werden. Die PTT ließ sich gut zur Kontrolle einer Heparinisierung einsetzen (PITNEY, PETTIT und ARMSTRONG 1970). Eine gute Antikoagulation war bei einer PTT-Verlängerung um das zwei- bis dreifache der Norm gewährleistet. Zwei Minuten nach der Lysebehandlung sank die PTT von einem durchschnittlichen Normalwert von 38 Sekunden auf 35,8 Sekunden und nach weiteren 3 Minuten auf 35,3 Sekunden ab. Dies entspricht einer Hyperkoagulabilität in den ersten Lyseminuten. Nach 20 Minuten, d.h. nach Infusion der Initialdosis, war der Ausgangswert mit 37,5 Sekunden noch nicht ganz wieder erreicht. Erst dann kam es zu einem Umschlag in eine Hypokoagulabilität mit deutlichem PTT-Anstieg bis auf ein Maximum von 66,5 Sekunden nach insgesamt 120 Minuten. Von der 4. Stunde an sank die partielle Thromboplastinzeit wieder ab (auf 65 Sekunden nach 240 Minuten und 44,9 Sekunden nach 24 Stunden). Dies dürfte der zunehmende Abfall zirkulierender FDP bewirken. Unter zusätzlicher Heparininfusion ab der 24. Stunde stieg die PTT erneut an und betrug nach 48 Stunden durchschnittlich 98 Sekunden und nach 72 Stunden 86,9 Sekunden. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß unter der Streptokinase-Therapie ein sinusförmiger Verlauf in den PTT-Werten zu erkennen war: eine initiale Hyperkoagulabilität wurde von einer Hypokoagulabilität abgelöst, die dann langsam ab der 4. Stunde in Richtung einer Normalisierung verlief (Tab. 7; Abb. 6).

d) Verhalten der korrigierten Reptilasezeit (cRT)

Das Reptilase-Reagenz besitzt eine thrombinähnliche Wirkung, die nicht durch Heparin beeinflußt werden kann. Verlängernd auf die Reptilasezeit wirken vor allem Fibrinopeptide sowie ein ausgeprägter Fibrinogenmangel.
Bei dem hier angewandten korrigierten Reptilasetest wurde eine auf einem Fibrinogenmangel beruhende Gerinnungszeitverlängerung durch Zusatz von Normalplasma ausgeschlossen. Die nun ermittelte Gerinnungszeit wurde deshalb ausschließlich durch gerinnunsaktive Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte bestimmt. Wie bei der PTT zeigten sich auch hier Verkürzungen der Gerinnungszeiten von 20,5 Sekunden vor Behandlung auf 19,5 Sekunden nach 2 Minuten und 20,2 Sekunden nach 5 Minuten im Sinne einer anfänglichen Hyperkoagulabilität. Nach 10 Minuten war die korrigierte Reptilasezeit geringfügig verlängert (21 Sekunden) und nahm dann bis auf ein Maximum von 34,5 Sekunden nach insgesamt 120 Minuten Behandlungszeit zu. Vier Stunden nach Behandlungsbeginn war die cRT mit 33,2 Sekunden noch deutlich verlängert. Nach 24 Stunden, 48 und 72 Stunden war mit 22,4 Sekunden, 21,1 Sekunden und 20,6 Sekunden fast der Ausgangswert wieder erreicht. Nach 24 Stunden befanden sich demnach keine nennenswerten Mengen an gerinnungsaktiven Fibrinogenspaltprodukten mehr im Plasma der Patienten. 24 Stunden nach Beendigung der Streptokinase-Behandlung war die korrigierte Reptilasezeit mit 18,8 Sekunden wieder im Bereich der Ausgangswerte (Tab. 8; Abb. 7).

3. Beziehung zwischen Körpergewicht und mittlerer Streptokinase-Konzentration im Plasma

Untersucht wurde die Streptokinase-Konzentration im Plasma zu Beginn der fibrinolytischen Therapie in Zeitabständen von 1 bis 4 Stunden sowie nach 24, 48 und 72 Stunden. In Abbildung 8 wurden die gemessenen Einzelwerte für jeden Patienten graphisch dargestellt. Während man nach 1, 2 und 4 Stunden kaum ein Zusammenhang zwischen der im Plasma ermittelten Streptokinase-Konzentration und dem Körpergewicht feststellen konnte, schien die Streptokinase-Konzentration im Plasma nach 24, 48 und 72 Stunden mit steigendem Körpergewicht eine abnehmende Tendenz zu haben. In den Abbildungen 9 und 10 (Tabelle 9) wurden die arithmetischen Mittelwerte der ansteigenden Streptokinase-Konzentration im Plasma nach 1, 2 und 4 Stunden sowie die arithmetischen Mittelwerte der Streptokinase-Konzentration nach 24, 48 und 72 Stunden in Abhängigkeit vom Körpergewicht der Patienten aufgetragen. Prüfte man das Verhalten der beiden Variablen, Streptokinasegehalt im Plasma und Körpergewicht, miteinander, so zeigte sich, daß in der Frühphase der Therapie (1, 2 und 4 Stunden nach Infusionsbeginn) keine Korrelation zwischen Körpergewicht und der im Plasma nachgewiesenen Streptokinase vorhanden war. Der Korrelationskoeffizient lag bei r = - 0,147 (Abb. 9). 24, 48 und 72 Stunden nach Behandlungsbeginn zeigte sich eine schwache Korrelation zwischen Körpergewicht der Patienten und dem Streptokinasegehalt im Plasma derselben. Der Korrelationskoeffizient lag bei r = - 0,627 (Abb. 10).

4. Beziehung zwischen Circulating Anti-Streptokinase Content (CAC) und mittlerer Streptokinase-Konzentration im Plasma

In gleicher Weise wie bei der Untersuchung der Abhängigkeit der Streptokinase-Konzentration im Plasma vom Körpergewicht wurden dieselben arithmetischen Mittelwerte der ansteigenden Streptokinase-Konzentration im Plasma nach 1, 2 und 4 Stunden sowie nach 24, 48 und 72 Stunden nun zum jeweiligen CAC (Circulating Anti-Streptokinase Content) der Patienten in Beziehung gebracht. Abbildung 11 zeigt die gemessenen Einzelwerte für jeden Patienten. Zu Beginn der Therapie, zwischen 1 und 4 Stunden, zeigte sich eine Abnahme der Streptokinase-Konzentration im Plasma mit zunehmendem CAC, während über den weiteren Verlauf nach 24, 48 und 72 Stunden eine derartige Abhängigkeit zwischen CAC und Streptokinase-Konzentration nicht festzustellen war. Prüfte man das Verhalten der beiden Variablen, Streptokinasegehalt im Plasma und CAC, miteinander, so zeigte sich, daß in der Frühphase der Therapie (1, 2 und 4 Stunden nach Infusionsbeginn) eine Korrelation zwischen CAC und der im Plasma nachgewiesenen Streptokinase vorhanden war (Abb. 12, Tabelle 10). Der Korrelationskoeffizient lag bei $r = - 0{,}868$. Demgegenüber zeigte sich 24, 48 und 72 Stunden nach Behandlungsbeginn keine Korrelation zwischen CAC der Patienten und dem Streptokinasegehalt im Plasma derselben (Abb. 13, Tabelle 10). Der Korrelationskoeffizient lag bei $r = - 0{,}290$.

ANHANG

Verhalten der fibrinolytischen und gerinnungsphysiologischen Parameter bei extrem hohen zirkulierenden Streptokinase-Antikörpern

Bei zwei Patienten wurde als Initialdosis bei der fibrinolytischen Therapie bewußt nur 250 000 E Streptokinase infundiert, obwohl die Antikörpertiter dieser Patienten deutlich darüber lagen.

Bei Patient M.B. lag der CAC bei 532 000 E Anti-Streptokinase. Bei einer Initialdosis von 250 000 E Streptokinase pro 20 Minuten und einer Erhaltungsdosis von 100 000 E Streptokinase pro Stunde müßten die Streptokinase-Antikörper nach 3 Stunden und 9 Minuten abgebunden sein, erst dann dürften sich rein rechnerisch meßbare Streptokinase-Quantitäten im Patientenplasma nachweisen lassen. Dies scheint durch unsere Messungen bestätigt. Zwei Stunden nach Therapiebeginn ließ sich noch keine Streptokinase im Plasma nachweisen, nach 4 Stunden fanden sich 1,4 E/ml Plasma, das Maximum war mit 6,5 E Streptokinase/ml nach 24 Stunden erreicht (Tabelle 11). Bereits zu einer Zeit, in der sich noch keine meßbaren Streptokinase-Konzentrationen im Plasma einstellten, kam es jedoch zu einem deutlichen Plasminogenabfall. Nach 2 Stunden betrug der Plasminogenspiegel nur noch 22 %. Ein weiterer Abfall erfolgte dann in der Zeit, in der der Antikörpertiter überschritten war, mit 3,6 % nach 4 Stunden, 0,8 % nach 24 Stunden, 1,0 % nach 48 Stunden und 2,3 % nach 72 Stunden (Tabelle 11). Plasmin war bereits nach 10 Minuten mit 0,002 NOVO-E/ml Plasma nachweisbar. Der Plasminspiegel stieg dann bis auf das Maximum von 0,009 NOVO-E/ml Plasma nach 2 Stunden an. Ab der 24. Stunde war Plasmin nicht mehr nachweisbar (Tabelle 11).

Der Fibrinogenspiegel fiel langsam von 361 mg% vor Therapiebeginn auf 266 mg% nach 2 Stunden ab und erreichte seinen niedrigsten Wert mit 222 mg% nach 4 Stunden (Tabelle 12). Geringgradige Veränderungen im Sinne einer leichten Hypokoagulabilität zeigten die Prothrombinzeit nach QUICK, die partielle Thromboplastinzeit und die korrigierte Reptilasezeit bereits nach 2 Stunden. Deutliche Veränderungen traten dann nach 4 Stunden bei gleichzeitig meßbaren Streptokinase-Konzentrationen auf (Tabelle 12).

Bei Patient D.H. lag der CAC bei 1 000 000 E Anti-Streptokinase. Als Initialdosis wurden ebenfalls 250 000 E Streptokinase pro 20 Minuten und als Erhaltungsdosis 100 000 E Streptokinase pro Stunde infundiert. Rechnerisch dürften erst nach 7 Stunden und 50 Minuten meßbare Streptokinase-Konzentrationen im Plasma vorhanden sein. Tatsächlich war bis nach 4 Stunden der Streptokinase-Spiegel im Patientenplasma gleich Null. Nach 8 Stunden konnte eine Streptokinase-Konzentration von 1,3 E/ml Plasma nachgewiesen werden (Tabelle 11). Wie bei Patient M.B. kam es schon vor dem Eintreten meßbarer Streptokinase-Konzentrationen zu Veränderungen des Plasminogens und Plasmins. Plasminogen war nach 4 Stunden bereits auf 20 % abgefallen, nach 8 Stunden bereits auf 2,5 % und weiter bis auf 0,9 % nach 72 Stunden (Tabelle 11). Plasmin war nach 120 Minuten mit 0,011 NOVO-E/ml Plasma nachweisbar und erreichte das Maximum nach 240 Minuten mit 0,022 NOVO-E/ml Plasma. Acht Stunden nach Therapiebeginn fanden sich noch 0,006 NOVO-E/ml Plasma während sich zu späteren Zeitpunkten kein Plasmin mehr nachweisen ließ (Tabelle 11).

Bei den gerinnungsphysiologischen Parametern traten folgende Veränderungen auf: Bis nach 4 Stunden zeigten sich nur geringe Zeichen einer Hypokoagulabilität mit PTT-Verlängerungen von 36 Sekunden auf 47 Sekunden. Der Quickwert lag bis nach 4 Stunden unverändert bei 100 % und der Fibrinogenspiegel sank nur mäßig von 288 mg% auf 255 mg% ab. Deutliche Zeichen der Hypokoagulabilität zeigten sich erst nach 8 Stunden (Tabelle 12).

DISKUSSION

1. Problematik der Streptokinase-Dosierung

Bei der fibrinolytischen Therapie mit Streptokinase werden in der Regel zunächst die im Blut der Patienten zirkulierenden Antikörper gegen Streptokinase neutralisiert. Dies geschieht durch eine entsprechende Initialdosis.
Anschließend wird eine Erhaltungsdosis gewählt, die eine optimale fibrinolytische Aktivität bei möglichst kleinem Koagulationsdefekt herbeiführt.
Eine einstimmige Meinung über das zu wählende günstigste Behandlungsschema ist bis heute nicht bekannt. Die stündlich infundierten Streptokinasemengen lagen zwischen maximal 200 000 bis 400 000 E (JOHNSON und McCARTHY 1959) und um 10 000 E (JOHNSON und McCARTHY 1959, HEIKINHEIMO 1968, DUCKERT 1974). Erfolgreiche Thrombolysen wurden bei sämtlichen Behandlungsschemen beschrieben.
Hervorgehoben wird sowohl der Vorzug einer "Aktivatortherapie" durch möglichst hohe Streptokinasedosierung (AMERY 1967, 1969, POLIWODA 1969) als auch die durch niedrige Dosierung hervorgerufene Plasminämie (JOHNSON und McCARTHY 1959, LATALLO et al. 1975). Das fibrinauflösende Substrat "Plasmin" könnte theoretisch den Thrombus von außen angreifen. Dieser Vorgang der Exothrombolyse spielt wie zuerst ALKJAERSIG, FLETCHER und SHERRY 1959 nachwiesen nur eine untergeordnete Rolle. Das dürfte auch auf die schnelle Neutralisierung durch zirkulierendes Anti-Plasmin zurückzuführen sein. HIEMEYER und RASCHE (1966) konnten durch in vitro Versuche zeigen, daß die Thrombolyse ausschließlich durch die Aktivierung des gerinnseleigenen Plasminogens erfolgen kann, indem Streptokinase in den Thrombus hineindiffundiert. VAN DE LOO (1969) wies mit

131 J-markierter Streptokinase nach, daß Streptokinase bis in die zentralen Anteile eines Thrombus eindringen kann und dort Plasminogen aktiviert. Auf diesen Vorgang der Endothrombolyse wiesen schon 1959 ALKJAERSIG, FLETCHER und SHERRY hin. Sie führten ihn darauf zurück, daß Aktivator in den Thrombus hineindiffundiert. Durch den sogenannten "Aktivator", der durch äquimolare Komplexbildung aus Streptokinase und Plasminogen entsteht, wird die Bildung von Plasmin aus Plasminogen katalysiert. Initial kommt es bei der Streptokinase-Therapie zu einer Plasminämie. Die Dauer der Plasminämie ist abhängig von der Höhe der Streptokinase-Dosierung. Bei hoher Streptokinase-Zufuhr verbindet sich das gesamte Plasminogen mit Streptokinase zu Aktivatorkomplexen. Es steht dann kein zirkulierendes Plasminogen mehr zur Verfügung, welches zu Plasmin katalysiert werden kann. Da durch eine länger anhaltende Plasminämie die Gerinnungsverhältnisse ungünstig beeinflußt werden, ist es erstrebenswert, die Streptokinasedosis so hoch zu wählen, daß möglichst schnell eine plasminfreie Phase erreicht ist, wobei sich während dieser Phase klinisch nachweisbare thrombolytische Gefäßeröffnungen zeigten (VERSTRAETE et al. 1964, 1966).

2. Die Dignität des Streptokinase-Resistenztestes nach DEUTSCH und FISCHER (1960)

Bei der Einleitung der fibrinolytischen Therapie mit Streptokinase muß berücksichtigt werden, daß im menschlichen Plasma ein gegen Streptokinase gerichteter Hemmstoff, die Anti-Streptokinase, vorhanden ist. Die letztere dürfte sich im Rahmen von Streptokokkeninfektionen entwickeln.

Es kann erst dann eine ausreichende fibrinolytische Aktivität entstehen, sofern durch genügend hohe Streptokinasemengen die gegen Streptokinase gerichteten Antikörper im Blut neutralisiert werden. Zur Berechnung der für das Abbinden der Anti-Streptokinaseäquivalente notwendigen Streptokinasemengen wurden von verschiedenen Autoren Streptokinaseresistenzteste ausgearbeitet (JOHNSON et al. 1957, FLETCHER, ALKJAERSIG und SHERRY 1958, DEUTSCH und FISCHER 1960 und FISCHBACHER 1960).
Wir führten bei unserem Patientenkollektiv als Initialdosis diejenige Streptokinasemenge zu, die dem nach DEUTSCH und FISCHER (1960) ermittelten Antikörpergehalt des jeweiligen Patienten entsprach. Bei dem Streptokinaseresistenztest handelt es sich um eine orientierende Methode, wobei die Mindestmenge Streptokinase errechnet wird, die erforderlich ist, innerhalb von 10 Minuten ein Testgerinnsel aufzulösen. Es wäre vorstellbar, daß nach einer längeren Zeit auch geringere Streptokinasemengen zur Auflösung desselben Testgerinnsels ausreichen würden. Die vorliegenden Laborergebnisse zeigten jedoch, daß sich während der Zufuhr der Initialdosis (die ersten 20 Minuten der Infusionstherapie) im Blut der Patienten keine Streptokinase nachweisen ließ. Erst nach 20 Minuten, d.h. nach Beendigung der Initialdosiszufuhr, konnten erste Streptokinasequantitäten im Plasma nachgewiesen werden. Offenbar entspricht die errechnete Initialdosis etwa dem Antikörpergehalt. Das Vorhandensein von geringen Streptokinasemengen, genau 20 Minuten nach Therapiebeginn, ist darauf zurückzuführen, daß die Initialdosis grundsätzlich die Streptokinasemenge enthält, die im Streptokinaseresistenztest gerade eben zur Lyse des Testgerinnsels geführt hat, also immer höher liegt als die tatsächlich im Patientenblut zirkulierenden Antikörper.

Aufgrund unserer Ergebnisse kann festgestellt werden, daß die Titrationsmethode nach DEUTSCH und FISCHER als recht exakte Methode für die Errechnung der Antikörper gegen Streptokinase im Patientenblut und damit für die Bemessung der Initialdosis angesehen werden kann.
Anstatt der Zufuhr einer Initialdosis, die dem Antikörpergehalt des jeweiligen Patienten entspricht, kann theoretisch auch eine genügend hohe schematische Initialdosis gewählt werden. Eine schematische Initialdosis von 250 000 E Streptokinase hätte bei unseren letzten 253 Patienten in 84 % der Fälle zu einer ausreichenden Anti-Streptokinaseneutralisation geführt (Tabelle 13). Im Falle einer zirkulierenden Streptokinase-Antikörpermenge über 250 000 E (d.h. bei 16 % der Patienten) ergäbe sich nach den vorliegenden Untersuchungen, wie bereits erwähnt, lediglich eine Verzögerung erster fibrinolytischer Effekte im peripheren Blut um Minuten oder Stunden.

3. Zusammenhang von Streptokinase-Spiegel und fibrinolytischen Parametern (Streptokinase-Konzentration, Plasminogen, Plasmin)

Zur Kontrolle einer optimalen Streptokinasetherapie kamen bisher vorwiegend gerinnungsphysiologische Untersuchungsmethoden wie Quickwert-, partielle Thromboplastinzeit-, Thrombinzeit- und die Fibrinogen-Bestimmung zur Anwendung.
Als zusätzliche Größen bestimmten wir in der vorliegenden Studie auch die Streptokinase-Konzentration im Plasma, sowie Plasminogen- und Plasmin-Konzentration. Außerdem wurden die Fibrin-Fibrinogenspaltprodukte durch Messung der Reptilasezeit ermittelt.

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv von 10 Patienten wurde zunächst über 20 Minuten die errechnete Streptokinase-Initialdosis zugeführt. Anschließend erfolgte die Zufuhr einer stündlichen Erhaltungsdosis von 100 000 E Streptokinase über 72 Stunden.

Die quantitative Streptokinase-Bestimmung im Plasma der Patienten (MARTIN 1974 a, b) ergab erste Streptokinase-Quantitäten 20 Minuten nach Therapiebeginn. Nach Erreichen eines Maximalwertes nach 24 Stunden fiel die Streptokinase-Konzentration trotz kontinuierlicher Dauerinfusion (100 000 E Streptokinase pro Stunde) wieder bis um etwa 30 % ab.

Bereits während der Zufuhr der Initialdosis kam es, obwohl im Patientenplasma noch keine Streptokinase nachgewiesen werden konnte, zu einem deutlichen Plasminogenabfall bis auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes. Vier Stunden nach Infusionsbeginn war die Plasminogenkonzentration schon auf unter 1 % des Ausgangswertes abgefallen und hielt sich in diesem Bereich bis zum Therapieende.

Eine meßbare Plasminämie wurde ebenfalls schon während der Infusion der Initialdosis registriert. Das Maximum war nach 30 Minuten erreicht. Zu späteren Zeiten (24, 48 und 72 Stunden) war kein Plasmin mehr nachweisbar.

Bei zwei Patienten wurde die Initialdosis bewußt schematisiert (250 000 E Streptokinase pro 20 Minuten), obwohl der Antikörpergehalt gegen Streptokinase bei beiden Patienten wesentlich höher lag (500 000 E und 1 000 000 E Anti-Streptokinase). Die hier auftretenden fibrinolytischen Reaktionen waren, wenn auch zeitlich verschoben, identisch mit den Befunden bei dem zuvor beschriebenen Patientenkollektiv. Es kam ebenfalls zum Plasminogenabfall und zu einer Plasminämie während einer Zeit, in der noch keine Streptokinase im Plasma nachweisbar war.

Streptokinase-Quantitäten wurden erst nach Neutralisation der Antikörper erfaßt.
Es bleibt festzustellen, daß sich während der Initialdosis-Gabe bereits in den ersten 15 Minuten, in denen sich im Patientenblut noch keine meßbaren Streptokinase-Konzentrationen befanden, fibrinolytische Aktivitäten einstellten. Es kam zu einer Plasminämie und zu einem deutlichen Abfall des Plasminogens und weiterhin zu einer leichten Verminderung des Fibrinogens. Es scheint, daß im Patientenblut bis zum vollständigen Abbinden der Streptokinase-Antikörper kleinere, im vorliegenden Testsystem noch nicht faßbare Streptokinasemengen zirkulieren, die ausreichen, diese Veränderungen der fibrinolytischen Parameter herbeizuführen.

4. Streptokinase-Spiegel bei unterschiedlichen Körpergewichten

Bei den 10 mit Streptokinase behandelten Patienten wurden Körpergewichte zwischen 51 kg und 84 kg gemessen. Wie zu erwarten, war zu Beginn der Streptokinasebehandlung (bis zu 4 Stunden) kein Zusammenhang zwischen Körpergewicht der Patienten und der im Plasma nachgewiesenen Streptokinase festzustellen. Dies erklärt sich zwanglos durch die Tatsache, daß die Initialdosis unter Zugrundelegung des Körpergewichts errechnet wurde. Später, d.h. 24, 48 und 72 Stunden nach Beginn der Streptokinaseinfusion, zeigte sich eine schwache Korrelation ($r = - 0{,}627$) zwischen Körpergewichten und registrierten Streptokinase-Spiegeln. Bei den geringeren Körpergewichten stellten sich durchschnittlich höhere Streptokinase-Spiegel ein als bei den höheren. Es kann wohl gesagt werden, daß das Körpergewicht keine wesentliche Rolle für die Streptokinase-Dosierung spielen dürfte, sodaß eine schematische stündliche Dosis von 100 000 E Streptokinase weiterhin gerechtfertigt erscheint.

5. Streptokinase-Spiegel bei unterschiedlichen Anti-Streptokinasemengen

10 Patienten mit Anti-Streptokinasemengen zwischen 12 600 E und 250 000 E wurden einer fibrinolytischen Therapie zugeführt, bei der als Initialdosis die Streptokinasemenge gegeben wurde, die dem Anti-Streptokinasegehalt entsprach. Da von SCHMUTZLER und KOLLER (1965) empfohlen wurde, als stündliche Erhaltungsdosis 2/3 der Streptokinasemenge zuzuführen, die dem Antikörpergehalt des Patienten entspricht, sollte geprüft werden, inwieweit ein Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Anti-Streptokinase-Spiegeln und den sich einstellenden Streptokinase-Spiegeln besteht. In den ersten vier Stunden der Therapie zeigte sich eine deutliche Korrelation ($r = - 0{,}868$). Bei den Patienten mit hohen Anti-Streptokinase-Spiegeln stellten sich relativ niedrige Streptokinase-Spiegel ein. Nach 24, 48 und 72 Stunden bestand dann keine Korrelation ($r = - 0{,}290$) mehr. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, daß den vor der Therapie gemessenen Anti-Streptokinase-Spiegeln nach deren Abbindung für die weitere Therapie keine Bedeutung zukommt und daß bei der stündlichen Streptokinase-Zufuhr keine Rücksicht auf vorher gemessene Anti-Streptokinasetiter genommen werden muß.

6. Gerinnungsphysiologische Ergebnisse

Die durchgeführten gerinnungsphysiologischen Untersuchungen waren: Bestimmung des Fibrinogens, der Fibrin-Fibrinogenspaltprodukte, der partiellen Thromboplastinzeit und der Prothrombinzeit.

Der durchschnittliche Fibrinogengehalt als Indikator für die proteolytische Aktivität veränderte sich während der Initialdosis nur wenig. Ein Fibrinogenminimum war nach 24 Stunden erreicht, zu einem Zeitpunkt, wo im Patientenblut keine meßbaren Plasminmengen mehr zirkulierten.
Zur Erfassung der polymerisationshemmenden Fibrin-Fibrinogenspaltprodukte (FDP) wurde die "korrigierte" Reptilasezeit herangezogen. Der Fibrinogengehalt in dem zu untersuchenden Patientenplasma wurde durch Zusatz von Normalplasma (Plasma mit einem Fibrinogengehalt um 300 mg%) korrigiert. Verlängerte Reptilasezeiten sprechen nun ausschließlich für das Vorliegen von Polymerisationshemmern. Eine anfängliche Hyperkoagulabilität zu Beginn der Infusion der Initialdosis wurde nach 10 Minuten von verlängerten Gerinnungszeiten abgelöst. Das Maximum an gerinnungsaktiven Spaltprodukten war nach 120 Minuten erreicht. Nach 24, 48 und 72 Stunden fanden sich wieder annähernd Normalwerte, so daß man davon ausgehen kann, daß nach 24 Stunden eine FDP-bedingte Blutungsneigung nicht mehr bestand.
Auch die Untersuchungsbefunde der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) zeigten in den ersten Minuten nach Infusionsbeginn eine deutliche Hyperkoagulabilität, die dann von verlängerten Gerinnungszeiten abgelöst wurde. Die Gerinnungszeitverlängerungen, hervorgerufen durch die gerinnungsaktiven FDP, erreichten ihr Maximum 120 Minuten nach Infusionsbeginn. Im späteren Therapieverlauf diente die Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit der optimalen Heparindosierung. Auch die Prothrombinzeit nach QUICK wurde in der Frühpase durch die Anwesenheit der gerinnungsaktiven FDP beeinflußt. Nach 240 Minuten war der Quickwert auf 1/3 der Norm abgesunken. Ab der 24. Behandlungsstunde trat ein weiterer Abfall unter der zusätzlichen Heparininfusion und der sich damit überschneidenden oralen Antikoagulantiengabe bis in den therapeutischen Bereich auf.

Aufgrund der ermittelten Quickwerte, der Reptilasezeiten und der partiellen Thromboplastinzeiten muß bei dem vorliegenden Therapieschema der stärkste Gerinnungsdefekt 4 Stunden nach Therapiebeginn angenommen werden. Nach 24 Stunden waren alle genannten Werte im Sinne einer deutlich geringeren Gerinnungsverlängerung verändert.

Wie schon bei der Beurteilung der fibrinolytischen Parameter erwähnt, erhielten zwei Patienten mit erhöhten Anti-Streptokinasemengen (500 000 E und 1 000 000 E Anti-Streptokinase) zunächst die schematisierte Initialdosis von 250 000 E Streptokinase pro 20 Minuten und anschließend 100 000 E Streptokinase pro Stunde.
Die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen (Bestimmung des Fibrinogens, der Fibrin-Fibrinogenspaltprodukte, der partiellen Thromboplastinzeit und der Prothrombinzeit) zeigten in den ersten 60 Behandlungsminuten nur geringe Abweichungen von den Ausgangswerten. Deutliche Veränderungen traten erst auf, als die zirkulierenden Streptokinase-Antikörper abgebunden waren. Auffallend war bei diesen beiden Patienten, daß die niedrigsten Fibrinogenspiegel und die längsten Reptilasezeiten, induziert durch die polymerisationshemmenden Spaltprodukte, denen des Patientenkollektivs entsprachen, bei dem der errechnete Antikörpergehalt als Initialdosis gegeben wurde. Daraus kann geschlossen werden, daß es bei den schematisch behandelten Patienten lediglich zu einer Verzögerung des fibrinolytischen Effektes ohne Auftreten eines erhöhten Koagulationsdefektes kam.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei vorliegendem Therapieschema, CAC (Circulating Anti-Streptokinase Content) gleich Initialdosis und anschließende Erhaltungsdosis von 100 000 E Streptokinase pro Stunde, eine Dosierung gewählt war, bei der auf Grund einer relativ kurz anhaltenden Plasminphase nur geringfügige Defekte des Gerinnungssystems bemerkbar wurden. Hervorzuheben ist auch die gute Voraussagbarkeit der zu erwartenden Veränderungen, die keine größeren Streuungen erkennen ließen.

ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Studie wurden 10 Patienten, bei denen Stenosen oder Verschlüsse im Bereich der abdominalen Aorta, der A. iliaca oder der A. femoralis vorlagen einer thrombolytischen Therapie mit Streptokinase zugeführt.

Die Patienten erhielten als Initialdosis über 20 Minuten eine Streptokinasemenge, die dem ermittelten Streptokinase-Antikörpergehalt des Blutes entsprach. Als Erhaltungsdosis wurde anschließend über 72 Stunden stündlich 100 000 E Streptokinase infundiert.

Nach 2, 5, 10, 15, 20, 30 und 60 Minuten sowie nach 2, 4, 24, 48 und 72 Stunden wurde der Streptokinasespiegel im Patientenplasma bestimmt, der methodisch ab 0,5 E/ml Plasma meßbar war. Weiterhin erfolgte in den gleichen Zeitabständen die Bestimmung von Plasmin und Plasminogen und als gerinnungsphysiologische Parameter die Bestimmung des Fibrinogens, der partiellen Thromboplastinzeit, der Prothrombinzeit nach QUICK und der Reptilasezeit.

Nach Beendigung der Initialdosiszufuhr (nach 20 Minuten) konnten erste Streptokinase-Quantitäten über 0,5 E/ml Plasma nachgewiesen werden. Bereits während des Einlaufens der Initialdosis, also zu einer Zeit, in der die Streptokinase-Konzentrationen im Plasma unter dem Grenzwert von 0,5 E/ml lagen, kam es zu einem deutlichen Plasminogenabfall, zu einer meßbaren Plasminämie und außerdem zu einer leichten Verminderung des Fibrinogens. Daraus folgt, daß am Anfang der fibrinolytischen Therapie kleine, nicht durch Anti-Streptokinase neutralisierte Streptokinase-Quantitäten zirkulieren, die ausreichen, erste Veränderungen der fibrinolytischen Parameter herbeizuführen.

Das Verhalten der gerinnungsphysiologischen Parameter zeigte, daß bei vorliegendem Therapieschema der stärkste, durch anfallende Fibrin-Fibrinogenspaltprodukte (FDP) bedingte Koagulationsdefekt nach etwa 4 Stunden Infusionsdauer anzunehmen ist. 24 Stunden nach Therapiebeginn bestand keine FDP-bedingte Gerinnungsstörung mehr.

Zwei Patienten mit extrem hohen Anti-Streptokinasemengen (500 000 E Anti-Streptokinase und 1 000 000 E Anti-Streptokinase) erhielten eine Initialdosis von 250 000 E Streptokinase und anschließend über 72 Stunden stündlich 100 000 E Streptokinase. Bei diesem Vorgehen ergab sich eine deutliche Verzögerung fibrinolytischer Effekte im peripheren Blut. Bei einem Antikörpergehalt von 1 000 000 E Anti-Streptokinase zeigten sich erste Streptokinase-Quantitäten erst acht Stunden nach Therapiebeginn.

Nach den vorliegenden Ergebnissen spielte das Körpergewicht der Patienten keine wesentliche Rolle für die Streptokinase-Dosierung. Ab der 24. Behandlungsstunde zeigte sich eine schwache Korrelation, wobei sich bei Patienten mit geringem Körpergewicht durchschnittlich etwas höhere Streptokinase-Spiegel einstellten als bei Patienten mit höherem Körpergewicht. Die errechnete Korrelation von $r = - 0{,}627$ war jedoch so gering, daß sich klinische Konsequenzen hieraus nicht ergeben.

Korrelationsuntersuchungen zwischen der mittleren Plasma-Streptokinase-Konzentration während der Therapie und dem Anti-Streptokinasegehalt des Blutes vor der Therapie zeigten, daß zwischen diesen beiden Größen keine rechnerische Beziehung besteht. Eine stündliche Streptokinase-Einlaufmenge von 2/3 der vor der Behandlung zirkulierenden Anti-Streptokinasemenge, wie sie heute noch vielfach angewendet wird, hat demnach keine theoretische Grundlage.

Das vorliegende Therapieregime mit einer Initialdosis, die dem nach DEUTSCH und FISCHER ermittelten Streptokinase-Antikörpergehalt im Patientenblut entspricht und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 100 000 E Streptokinase pro Stunde, ist ein Schema, das standardisierte Bedingungen im Sinne einer Homöostase der beschriebenen fibrinolytischen Systeme über die Zeit der Infusion hinweg gewährleistet.

LITERATURVERZEICHNIS

ALEXANDER, K., V. BUHL, D. HOLSTEN, H. POLIWODA und H.H. WAGNER: Fibrinolytische Therapie des chronischen Arterienverschlusses. Med. Klin. 63, 2067-2070 (1968).

ALKJAERSIG, N., A.P. FLETCHER and S. SHERRY: The mechanism of clot dissolution by plasmin. J. clin. Invest. 38, 1086-1095 (1959).

ALKJAERSIG, N., A.P. FLETCHER and S. SHERRY: Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathological plasma proteolytic ("fibrinolytic") states. II. significance, mechanism and consequences of defective fibrin polymerisation. J. clin. Invest. 41, 917-934 (1962).

AMERY, A.: Diskussionsbeitrag, 22-23. In: H. HESS: Thrombolytische Therapie. F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1967).

AMERY, A.: Changes in fibrinolytic parameters after prolonged streptokinase infusion, 151-156. In: V. HIEMEYER: Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse. F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York (1969).

BLATT, W.F., J. ZYLBER, J.L. GRAY and A. JENSEN: Mechanism of bovine and human plasminogen activation by human plasmin and streptokinase. Fed. Proc. 19, 60 (1960).

CHRISTENSEN, L.R.: Streptococcal fibrinolysis. A proteolytic reaction due to a serum enzyme activated by streptococcal fibrinolysin. J. Gen. Physiol. 28, 363-383 (1945).

CHRISTENSEN, L.R. and C.M. McLEOD: A proteolytic enzyme of serum: characterization, activation, and reaction with inhibitors. J. Gen. Physiol. 28, 559-583 (1945).

DAVIES, M.C., M.E. ENGLERT and E.C. DE RENZO: Interaction of streptokinase and human plasminogen. I. Combining of streptokinase and plasminogen observed in the ultracentrifuge under a varity of experimental conditions. J. biol. Chem. 239, 2651-2656 (1964).

DE RENZO, E.C., P.K. SIITERI, B.L. HUTCHINGS and P.H. BELL: Preparation and certain properties of highly purified streptokinase. J. biol. Chem. 242, 533-542 (1967).

DEUTSCH, E. und M. FISCHER: Die Wirkung intravenös applizierter Streptokinase auf Fibrinolyse und Blutgerinnung. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 6, 482-506 (1960).

DUCKERT, F.: Diskussionsbeitrag auf dem "Workshop on streptokinase" der AB KABI, Stockholm, 3. Mai 1974.

EHRINGER, H. und M. FISCHER: Erfolgreiche thrombolytische Therapie bei subakuten arteriellen Thrombosen. Med. Welt 19, 1726-1730 (1968).

FISCHBACHER, W.: Beitrag zur fibrinolytischen Therapie mit Streptokinase und Fibrinolysin. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 6, 547-571 (1960).

FLETCHER, A.P., N. ALKJAERSIG and S. SHERRY: The clearance of heterologous protein from the circulation of normal and immunized man. J. clin. Invest. 37, 1306-1315 (1958).

GOTTLOB, R. and G. BLÜMEL: Studies on thrombolysis with streptokinase. I. On the penetration of streptokinase into thrombi. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 19, 94-98 (1968).

GRAM, H.C.: A new method for the determination of the fibrin percentage in blood and plasma. J. Biol. Chem., Baltimore 49, 279-295 (1921).

HEIMBURGER, N.: Neue Erkenntnisse über den Mechanismus der Fibrinolyse unter besonderer Berücksichtigung der Fibrinagar-Elektrophorese. Behringwerke-Mitteilungen 41, 85-102 (1962).

HEIMBURGER, N. und H.G. SCHWICK: Die Fibrinagar-Elektrophorese. 1. Mitteilung: Beschreibung der Methode. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 7, 432-443 (1962 a).

HEIMBURGER, N. und H.G. SCHWICK: Die Fibrinagar-Elektrophorese. 2. Mitteilung: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Streptokinase. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 7, 444-456 (1962 b).

HEIKINHEIMO, R.: Fibrinolysis by "Minidosage". Curr. ther. Res. 10, 382-393 (1968).

HIEMEYER, V. und H. RASCHE: Der Mechanismus der Streptokinase-induzierten Thrombolyse und seine Bedeutung für die Therapie akuter Gefäßverschlüsse. Klin. Wschr. 44, 539-543 (1966).

HIEMEYER, V.: Thrombolytische Therapie bei akuten Gefäßverschlüssen. Dtsch. med. Wschr. 92, 955-959 (1967).

HIRSH, J., A.P. FLETCHER and S. SHERRY: Effekt of fibrin and fibrinogen proteolysis products on clot physical properties. Amer. J. Physiol. 209, 415-424 (1965).

JOHNSON, A.J., A.P. FLETCHER, W.R. McCARTHY and W.S. TILLET: The intravascular use of streptokinase. Ann. N.Y. Acad. Sci. 68, 201-209 (1957).

JOHNSON, A.J. and W.R. McCARTHY: The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusions of streptokinase. J. clin. Invest. 38, 1627-1643 (1959).

KLINE, D.L. and J.B. FISHMAN: Plasmin: The humoral protease. Ann. N.Y. Acad. Sci. 68, 25-36 (1957).

KLINE, D.L. and J.B. FISHMAN: Proactivator function of human plasmin as shown by Lysine Esterase Assay. J. biol. Chem. 236, 2807-2812 (1961).

KWAAN, H.C. and T. ASTRUP: Fibrinolytic activity in thrombosed veins. Circulation Research 17, 477-483 (1965).

LASSEN, M.: Heat denaturisation of plasminogen in the fibrin plat method. Acta phys. scand. 27, 371-376 (1952).

LATALLO, Z.S., A.P. FLETCHER, N. ALKJAERSIG and S. SHERRY: Inhibition of thrombin and of fibrin polimerisation by fibrinogen proteolysis products. Amer. J. Physiol. 202, 681-686 (1962).

LATALLO, Z.S., S. LOPACIUK and J. MEISSNER: A combined treatment with Defibrase^{R} and streptokinase, 181-190. In: M. MARTIN und W. SCHOOP: Defibrinierung mit Thrombin-ähnlichen Schlangengiftenzymen. Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien (1975).

MARTIN, M.: Semiquantitative Plasminogenbestimmung mit Hilfe des Thrombelastographen. Eine Methode zur Kontrolle der Streptokinase-Behandlung. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 22, 121-137 (1969).

MARTIN, M.: Die quantitative Streptokinasebestimmung im Plasma; eine neue Möglichkeit zur Überwachung der fibrinolytischen Behandlung. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 80, 1477-1480 (1974 a).

MARTIN, M.: Indirect measurement of streptokinase concentration in the plasma of patients undergoing fibrinolytic treatment. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 32, 633-650 (1974 b).

MARTIN, M., W. SCHOOP und E. ZEITLER: Thrombolyse bei chronischer Arteriopathie. Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien (1970).

MARTIN, M., H. LEVY, W. SCHOOP and E. ZEITLER: Thrombolysis in patients with chronic arterial occlusions, 236-241. In: E.F. MAMMEN, G.F. ANDERSON and M.I. BARNHART: Thrombolytic therapy. F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York (1971).

MARTIN, M., G. TRÜBESTEIN, R. HONNET und A. SOBBE: Die praktische Handhabung der fibrinolytischen Therapie bei Vorliegen arterieller und venöser Gefäßverschlüsse. Folia Angiologica 21, 116-121 (1973).

MILSTONE, H.: A factor in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis. J. Immunol. 42, 109-116 (1941).

NIEWIAROWSKI, S. et E. KOWALSKI: Un nouvel anticoagulant dérivé du fibrinogène. Rev. hémat. 13, 320-328 (1958).

PITNEY, W.R., J.E. PETTIT and L. ARMSTRONG: Control of heparine therapy. Brit. med. J. 4, 139-141 (1970).

POLIWODA, H.: Zur Dosierung von Streptokinase, 147-149. In: V. HIEMEYER: Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse. F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York (1969).

PROCTOR, R.R. and S.J. RAPAPORT: The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma dotting factor deficiences. Amer. J. Clin. Path. 36, 212-219 (1961).

QUICK, A.J.: On various properties of thromboplastin (aqueus tissue extracts). Amer. J. Physiol. 114, 282-296 (1936).

SCHNITGER, H. und R. GROSS: Über ein Universalgerät zur automatischen Registrierung von Gerinnungszeiten. Klin. Wschr. 32, 1011-1012 (1954).

SCHOOP, W. und M. LEHNER: Belastungsoszillographie mit dem Apparat nach Gesenius-Keller. Med. Welt 35, 1721-1726 (1963).

SCHOOP, W., M. MARTIN und E. ZEITLER: Thrombolytische Therapie bei chronischer okklusiver Arteriopathie. Verhandl. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 34, 287-289 (1968 a).

SCHOOP, W., M. MARTIN und E. ZEITLER: Beseitigung von Stenosen in Extremitätenarterien durch intravenöse Streptokinase-Therapie. Dtsch. med. Wschr. 93, 1629-1633 (1968 b).

SCHOOP, W., M. MARTIN und E. ZEITLER: Beseitigung alter Arterienverschlüsse durch intravenöse Streptokinase-Infusion. Dtsch. med. Wschr. 93, 2312-2324 (1968 c).

SCHOOP, W. und E. ZEITLER: Die Bedeutung der Angiographie für die Thrombolyse arterieller Obliterationen. Radiologe 8, 325-328 (1973).

SCHMUTZLER, R. und F. KOLLER: Die Thrombolyse-Therapie, 158-209. In: L. HEILMEYER, R. SCHOEN und A. PRADER: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1965).

SCHMUTZLER, R.: Thrombolytic treatment of acute peripheral arterial and venous occlusions. Angiologica 5, 119-129 (1968).

SCHWICK, H.G. und N. HEIMBURGER: Biochemie der Fibrinolyse, 9-25. In: V. HIEMEYER: Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse. F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York (1969).

SORIA, J., C. SORIA, J. YVER et M. SAMAMA: Temps de reptilase. Etude de la polymerisation de la fibrine en présence de reptilase. Coagulation 2, 173-175 (1969).

TILLET, W.S. and R.L. GARNER: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J. Exp. Med. 58, 485-502 (1933).

TILLET, W.S., A.J. JOHNSON and W.R. McCARTHY: The intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients. J. clin. Invest. 34, 169-185 (1955).

TODD, A.S.: Localisation of fibrinolytic activity in tissues. Brit. med. Bull. 20, 210-212 (1969).

VAN DE LOO, J.: Experimentelle Untersuchungen mit J^{131}-Streptokinase zur endogenen Thrombolyse, 187-191. In: V. HIEMEYER: Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse. F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York (1969).

VERSTRAETE, M., A. AMERY, J. VERMYLEN, C. VERMYLEN and R. DE VREKER: Practical method for thrombolytic therapy with streptokinase. Maintenance of nearly complete plasminogen depletion associated with high circulating activator activity. Brit. med. J. 1, 675-676 (1964).

VERSTRAETE, M., J. VERMYLEN, A. AMERY and C. VERMYLEN: Thrombolytic therapy with streptokinase using a standard dosage scheme. Brit. med. J. 19, 454-455 (1966).

ZEITLER, E., M. MARTIN und W. SCHOOP: Angiographische Befunde bei chronischer arterieller Verschlußkrankheit vor und nach Streptokinasebehandlung. Fortschr. Röntgenstr. 111, 498-510 (1969).

T A B E L L E N

Tabelle 1

10 Patienten (Männer), Durchschnittsalter 55,7 Jahre, wurden einer thrombolytischen Therapie mit Streptokinase unterzogen. Angezielt waren stenosierende und obliterierende Prozesse im Bereich der distalen Aorta, A. iliaca und A. femoralis superficialis. Die Tabelle gibt Aufschluß über die genauen Verschlußlokalisationen, Beschwerdedauer und den Therapieerfolg.

Tabelle 1

Prot.Nr.	Patient	Alter	Angezielte Lokalisation	Beschwerdedauer	Erfolg
584	J.K.	68 J.	A. iliaca communis-St. re. A. iliaca communis-V. li.	1 Jahr	ø
585	S.H.	58 J.	A. femoralis superficialis-V. re.	8 Wochen	+
591	Br.H.	52 J.	A. iliaca communis-V. li. bei bekannter A. iliaca communis-St. A. femoralis superficialis-V. li.	11 Jahre Zunahme 4 Tage	+
596	Bl.H.	52 J.	A. iliaca communis-V. re. bei bekannter A. iliaca communis-St. re. A. iliaca communis-V. li.	1 Monat 10 Monate	+ ø
598	B.F.	59 J.	A. iliaca communis-St. re. A. iliaca communis-St. li.	2 Jahre	ø

Tabelle 1

(Fortsetzung)

Tabelle 1 - Fortsetzung

Prot.Nr.	Patient	Alter	Angezielte Lokalisation	Beschwerdedauer	Erfolg
604	H.A.	38 J.	Bauchaortenstenose A. iliaca communis-St. li	12 Monate	+
605	D.W.	59 J.	A. iliaca externa-V. li. A. femoralis superficialis-V. li.	4 Jahre Zunahme 6 Wochen	+
607	Z.W.	62 J.	A. iliaca communis-St. re. A. iliaca communis-V. li.	8 Wochen 10 Monate	ø ø
609	K.P.	48 J.	A. iliaca externa-V. bds. A. femoralis superficialis-V. li. A. femoralis superficialis-St. re.	3 Jahre	ø
612	S.J.	61 J.	Bauchaortenstenose A. iliaca communis-St. bds.	re 2 Jahre li 1 Jahr Zunahme bds. 6 Mon.	(+) ø

Tabelle 2

Streptokinase-Konzentration (E/ml) im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Es sind die gemessenen Einzelwerte, deren Mittelwerte in Abb. 1 graphisch dargestellt sind, aufgeführt, wobei der 0-Wert den Ausgangswert vor der Behandlung darstellt. Der Wert 96 h nach Behandlungsbeginn diente als Abschlußwert.

$\bar{x}$ = Mittelwert s = Standardabweichung

Tabelle 2 - Streptokinase (E/ml)

Prot. Nr.	Pat.	0-Wert	Beobachtungszeit Minuten 2	5	10	15	20	30	60	120	240	Stunden 24	48	72	96
584	J.K.	-	0	0	0,5	0,5	1,1	0,7	3,1	6,3	13,0	8,0	8,0	4,8	-
585	S.H.	-	0	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5	1,5	3,4	11,5	3,7	2,2	-
591	Br.H.	-	0	0	0	0	0	0	1,7	8,0	10,5	13,0	8,8	6,5	-
596	Bl.H.	-	0	0	0	0	0	0	0,5	1,7	4,8	10,0	10,5	8,5	-
598	B.F.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	2,7	7,5	5,0	5,0	-
604	H.A.	-	0	0	0	0	0	0	0,5	2,4	9,5	9,0	8,5	4,7	-
605	D.W.	-	0	0	0	0,7	0,9	3,2	7,5	10,5	12,5	8,0	6,0	25,0	-
607	Z.W.	-	0	0	0	0	0	0	1,6	7,8	17,0	12,0	10,5	7,2	-
609	K.P.	-	0	0	0	0	0	0	1,0	5,5	11,0	6,5	5,0	1,8	-
612	S.J.	-	0	0	0	0	0	0	0	2,5	8,5	17,0	27,0	6,0	-
	$\bar{x}$ =	-	0	0	0	0	0,5	0,5	1,5	4,6	9,3	10,2	9,3	7,2	-
	s = ±	-							3,6	3,4	4,5	3,4	6,6	6,5	-

Tabelle 3

Plasminogen-Konzentration (%) im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Es sind die gemessenen Einzelwerte, deren Mittelwerte in Abb. 2 graphisch dargestellt sind, aufgeführt, wobei der 0-Wert den Ausgangswert vor der Behandlung darstellt. Der Wert 96 h nach Behandlungsbeginn diente als Abschlußwert.
$\bar{x}$ = Mittelwert s = Standardabweichung

Tabelle 3 - Plasminogen (%)

Prot. Nr.	Pat.	0-Wert	Beobachtungszeit Minuten 2	5	10	15	20	30	60	120	240	Stunden 24	48	72	96
584	J.K.	115	100	85	67	58	44	36	10	1,3	0,37	0,49	0,86	0,70	44
585	S.H.	115	115	100	75	75	58	55	44	16,0	2,90	0,41	1,00	1,25	48
591	Br.H.	90	90	90	70	56	46	41	13	0,95	0,46	0,29	0,26	0,27	39
596	Bl.H.	90	78	62	62	56	46	39	30	7,5	0,90	0,57	0,55	0,75	62
598	B.F.	100	100	85	67	67	60	45	41	16,5	0,80	0,62	0,58	0,68	60
604	H.A.	85	74	74	53	48	36	36	20	5,8	0,80	0,47	0,55	0,85	53
605	D.W.	100	85	68	68	53	39	36	9	1,5	0,65	0,70	1,30	0,95	48
607	Z.W.	90	90	90	78	70	60	60	13	1,2	0,28	0,25	0,29	0,27	55
609	K.P.	100	100	100	78	70	65	70	27	3,0	0,50	0,48	0,90	1,25	60
612	S.J.	100	100	100	85	85	75	75	54	6,5	0,55	0,42	0,50	0,65	68
	$\bar{x}$ =	98,5	93	85	70	64	53	49	26	6,0	0,82	0,47	0,67	0,76	54
	s = $\pm$	10,2	12,2	13,5	9,1	11,4	12,5	14,7	15,8	5,8	0,75	0,13	0,32	0,33	9,0

Tabelle 4

Plasmin-Konzentration (E/ml) im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Es sind die gemessenen Einzelwerte, deren Mittelwerte in Abb. 3 graphisch dargestellt sind, aufgeführt, wobei der 0-Wert den Ausgangswert vor der Behandlung darstellt. Der Wert 96 h nach Behandlungsbeginn diente als Abschlußwert.
$\bar{x}$ = Mittelwert s = Standardabweichung

Tabelle 4 - Plasmin (E/ml)

Prot. Nr.	Pat.	0-Wert	Beobachtungszeit Minuten 2	5	10	15	20	30	60	120	240	Stunden 24	48	72	96
584	J.K.	0	0	0,008	0,022	0,027	0,030	0,027	0,019	0	0	0	0	0	0
585	S.H.	0	0	0	0,005	0,019	0,022	0,027	0,030	0,015	0,015	0	0	0	0
591	Br.H.	0	0	0	0	0,010	0,012	0,016	0,012	0	0	0	0	0	0
596	Bl.H.	0	0	0	0	0,008	0,010	0,010	0,030	0,016	0	0	0	0	0
598	B.F.	0	0	0	0,026	0,026	0,026	0,030	0,013	0,008	0	0	0	0	0
604	H.A.	0	0	0	0	0,030	0,030	0,030	0,020	0,008	0	0	0	0	0
605	D.W.	0	0	0,008	0,020	0,030	0,020	0,013	0,010	0	0	0	0	0	0
607	Z.W.	0	0	0	0	0	0,004	0,005	0,013	0	0	0	0	0	0
609	K.P.	0	0	0,008	0,011	0,012	0,012	0,012	0	0	0	0	0	0	0
612	S.J.	0	0	0	0	0	0	0,006	0,022	0,012	0	0	0	0	0
	$\bar{x}$ =	0	0	0,002	0,008	0,016	0,017	0,018	0,017	0,006	0,002	0	0	0	0
	s = ±			0,003	0,010	0,011	0,010	0,009	0,009	0,006	0,004				

Tabelle 5

Fibrinogen-Konzentration (mg%) im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Es sind die gemessenen Einzelwerte, deren Mittelwerte in Abb. 4 graphisch dargestellt sind, aufgeführt, wobei der 0-Wert den Ausgangswert vor der Behandlung darstellt. Der Wert 96 h nach Behandlungsbeginn diente als Abschlußwert.
$\bar{x}$ = Mittelwert s = Standardabweichung

Tabelle 5 - Fibrinogen (mg%)

Prot. Nr.	Pat.	0-Wert	Beobachtungszeit Minuten 2	5	10	15	20	30	60	120	240	Stunden 24	48	72	96
584	J.K.	394	388	377	355	305	305	300	250	205	194	161	172	205	430
585	S.H.	316	277	277	266	255	222	222	200	144	133	66	127	127	270
591	Br.H.	477	477	461	466	461	422	444	366	344	300	188	222	200	238
596	Bl.H.	361	361	350	333	316	305	311	277	238	233	211	338	250	338
598	B.F.	416	422	416	411	411	400	394	350	283	238	194	272	238	294
604	H.A.	380	355	350	311	266	244	222	200	177	150	172	350	227	233
605	D.W.	405	394	383	377	350	350	311	233	194	166	88	122	55	138
607	Z.W.	477	455	433	438	416	411	422	322	300	277	177	77	200	222
609	K.P.	325	330	325	319	300	305	300	233	155	138	100	122	133	183
612	S.J.	388	377	361	361	350	361	322	322	310	188	144	44	194	255
	$\bar{x}$ =	394	384	373	364	343	333	325	275	235	202	150	185	183	260
	s = ±	54,3	58,7	53,7	61,2	68,0	68,4	75,4	61,2	70,4	58,3	49,2	106,7	60,2	81,4

Tabelle 6

Prothrombinzeit nach QUICK (%) im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Es sind die gemessenen Einzelwerte, deren Mittelwerte in Abb. 5 graphisch dargestellt sind, aufgeführt, wobei der 0-Wert den Ausgangswert vor der Behandlung darstellt. Der Wert 96 h nach Behandlungsbeginn diente als Abschlußwert.
$\bar{x}$ = Mittelwert s = Standardabweichung

Tabelle 6 - Prothrombinzeit nach QUICK (%)

Prot. Nr.	Pat.	0-Wert	Beobachtungszeit Minuten 2	5	10	15	20	30	60	120	240	Stunden 24	48	72	96
584	J.K.	91	91	91	91	91	83	67	46,5	24,5	15	23	43,5	50	36
585	S.H.	67	67	67	65	65	63	59	43	29,5	27	37	48	56	34
591	Br.H.	90	90	87	90	87	90	83	63	45,5	44,5	45,5	48	41,5	23,5
596	Bl.H.	100	100	100	100	100	100	100	100	67	50	47,5	56	35,5	23,5
598	B.F.	100	100	100	100	100	100	100	91	56	40	40	56	30	23
604	H.A.	100	100	100	100	83	80	80	38	28,5	22	38,5	47	28	23
605	D.W.	100	100	100	100	100	100	100	46,5	37	30	25,5	42,5	24	25
607	Z.W.	100	100	100	91	87	87	87	63	53	45	47	35	35	24
609	K.P.	100	100	100	100	100	100	100	50	32,5	28	35	43,5	43	21
612	S.J.	100	100	100	100	100	100	100	91	27	22	45,5	34	46,5	17
	$\bar{x}$ =	94,8	94,8	94,5	93,7	91,3	90,3	87,6	63,2	40,0	32,3	38,5	45,4	39,0	25,0
	s = $\pm$	10,5	10,5	10,7	11,0	11,4	12,4	15,2	22,7	14,5	11,7	8,6	7,4	10,2	5,7

Tabelle 7

Partielle Thromboplastinzeit (sec) im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Es sind die gemessenen Einzelwerte, deren Mittelwerte in Abb. 6 graphisch dargestellt sind, aufgeführt, wobei der 0-Wert den Ausgangswert vor der Behandlung darstellt. Der Wert 96 h nach Behandlungsbeginn diente als Abschlußwert.

$\bar{x}$ = Mittelwert s = Standardabweichung

Tabelle 7 - Partielle Thromboplastinzeit (sec)

Prot. Nr.	Pat.	0-Wert	Beobachtungszeit Minuten 2	5	10	15	20	30	60	120	240	Stunden 24	48	72	96
584	J.K.	37,5	28	27,5	30	33	37	40	52	58,5	54	42	38,5	38,5	54,5
585	S.H.	41	43	41,5	40,5	39,5	47	50	69	91,5	98	61	128,5	72	68
591	Br.H.	38	38,5	37,5	37	32,5	34	34,5	43	50	51	40	94	85	75
596	Bl.H.	34	34	34	33	32,5	36,5	37,5	50	52	53	37	80	99	55
598	B.F.	43	41	39	37,5	36	35	33	38,5	51	58,5	46,5	81	95	50,5
604	H.A.	41,5	38,5	38,5	41,5	48,5	54,5	59	85,5	89	79,5	43	109	54	45,5
605	D.W.	37,5	32,5	31,5	27,5	27	29,5	36,5	57	59	59,5	48	74	195	41
607	Z.W.	38,5	31	32,5	34	37	36	38	46	50	53,5	39	105	99	46
609	K.P.	34	32	30,5	32	30,5	31	34	60	81	67	44,5	114	54,5	38
612	S.J.	43	39,5	40	42	35	33	39	43	83	76	48	156	76,5	49
	$\bar{x}$ =	38,5	35,8	35,3	35,5	35,2	37,4	40,2	54,4	66,5	65,0	44,9	98,0	86,9	52,3
	s = $\pm$	3,3	4,9	4,6	4,9	5,8	7,6	8,1	14,2	17,4	15,2	6,7	32,4	43,2	11,5

Tabelle 8

Korrigierte Reptilasezeit (sec) im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Es sind die gemessenen Einzelwerte, deren Mittelwerte in Abb. 7 graphisch dargestellt sind, aufgeführt, wobei der 0-Wert den Ausgangswert vor der Behandlung darstellt. Der Wert 96 h nach Behandlungsbeginn diente als Abschlußwert.

$\bar{x}$ = Mittelwert s = Standardabweichung

Tabelle 8 - Korrigierte Reptilasezeit (sec)

Prot. Nr.	Pat.	0-Wert	Beobachtungszeit Minuten 2	5	10	15	20	30	60	120	240	Stunden 24	48	72	96
584	J.K.	23	20	22	22	28,5	32,5	32,5	35	33,5	32,5	27	24,5	21	19
585	S.H.	18	16,5	17,5	17,5	22	24	25	25,5	26	25	24	18,5	20,5	18
591	Br.H.	23	25	24	23	23,5	22	24	35,5	41	37,5	26,5	20	16	19
596	Bl.H.	19,5	19	19	19,5	21,5	23	24	30,5	34	38	22	21	23	21,5
598	B.F.	23	22,5	19	16	22	23,5	24,5	30	31	35,5	21	19,5	17	16,5
604	H.A.	18	18,5	21	30	34	39	38	40,5	40	37	23	20	25	18,5
605	D.W.	17,5	14	19	20	21	24	27,5	33,5	31	30	18	21	21	16
607	Z.W.	23	21,5	18	18,5	21	22,5	23	32	33	32,5	21	21,5	21	19,5
609	K.P.	19	20	20	21	21,5	22	24,5	31,5	36	32	16	21,5	18	18,5
612	S.J.	21	18	22,5	23	20	21	23	30,5	39	32	25	23,5	23	21
	$\bar{x}$ =	20,5	19,5	20,2	21,0	23,5	25,3	26,6	32,5	34,5	33,2	22,4	21,1	20,6	18,8
	s = $\pm$	2,3	3,1	2,1	3,8	4,3	5,7	4,9	4,0	4,6	3,9	3,5	1,8	2,8	1,7

Tabelle 9

Zahlenmäßige Darstellung von Körpergewicht (kg) und mittlerer Streptokinase-Konzentration pro ml Plasma bei 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinase-behandlung. Die Zahlenangaben stellen Mittelwerte der gemessenen Streptokinase-Konzentration 1, 2 und 4 Std. sowie 24, 48 und 72 Std. nach Infusionsbeginn dar.
$\bar{x}$ = Mittelwert s = Standardabweichung

Tabelle 9

Prot.Nr.	Pat.	Körpergewicht (kg)	mittlere SK-Konzentration pro ml Plasma nach 1 - 2 - 4 Std. / 3	mittlere SK-Konzentration pro ml Plasma nach 24 - 48 - 72 Std. / 3
612	S.J.	51	3,63 E	16,7 E
607	Z.W.	61	8,8 E	9,9 E
596	Bl.H.	69	2,17 E	9,67 E
609	K.P.	70	5,83 E	4,43 E
605	D.W.	72	10,17 E	16,33 E
598	B.F.	72	0,9 E	5,83 E
591	Br.H.	74	6,73 E	9,43 E
584	J.K.	76	7,47 E	6,93 E
604	H.A.	80	3,97 E	7,4 E
585	S.H.	84	1,8 E	5,8 E
	$\bar{x}$ =		5,1 E	9,2 E
	s = $\pm$		3,1 E	4,2 E

Tabelle 10

Zahlenmäßige Darstellung von CAC und mittlerer Streptokinase-Konzentration pro ml Plasma bei 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinase-behandlung. Die Zahlenangaben stellen Mittelwerte der gemessenen Streptokinase-Konzentration 1, 2 und 4 Std. sowie 24, 48 und 72 Std. nach Infusions-beginn dar.

CAC = Circulating Anti-Streptokinase Content

$\bar{x}$ = Mittelwert s = Standardabweichung

Tabelle 10

Prot.Nr.	Pat.	CAC-E SK	mittlere SK-Konzentration pro ml Plasma nach 1 - 2 - 4 Std. 3	mittlere SK-Konzentration pro ml Plasma nach 24 - 48 - 72 Std. 3
605	D.W.	12 600	10,17 E	16,33 E
609	K.P.	29 400	5,83 E	4,43 E
591	Br.H.	31 100	6,73 E	9,43 E
607	Z.W.	42 700	8,8 E	9,9 E
584	J.K.	63 500	7,47 E	6,93 E
612	S.J.	89 250	3,63 E	16,7 E
604	H.A.	112 000	3,97 E	7,4 E
585	S.H.	147 000	1,8 E	5,8 E
596	Bl.H.	250 000	2,17 E	9,67 E
598	B.F.	250 000	0,9 E	5,83 E
	$\bar{x}$ =		5,1 E	9,2 E
	s = $\pm$		3,1 E	4,2 E

Tabelle 11

Zahlenangaben über das Verhalten der fibrinolytischen Parameter bei 2 Patienten mit erhöhtem CAC. Die fibrinolytische Therapie wurde schematisch mit 250 000 E SK/ 20 Minuten gestartet.
Sowohl bei Patient M.B. (CAC 532 000 E Anti-SK) als auch bei Patient D.H. (CAC 1 000 000 E Anti-SK) kam es zu verzögerten Reaktionen. Streptokinase konnte exakt erst zu dem Zeitpunkt nachgewiesen werden, an dem die zirkulierenden Antikörper abgebunden waren. Plasminogenveränderungen und zirkulierendes Plasmin konnte bereits vor dem Eintreten meßbarer Streptokinase-Quantitäten registriert werden.
CAC = Circulating Anti-Streptokinase Content

Tabelle 11

Pat.	CAC-E SK	0-Wert	Beobachtungszeit Minuten 2	5	10	15	20	30	60	120	240	Stunden 8	24	48	72	96
Streptokinase (E/ml)																
M.B.	532 000	-	0	0	0	0	0	0	0	0	1,4	-	6,5	4,3	1,7	-
D.H.	1 000 000	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,3	3,5	5,3	2,3	-
Plasminogen (%)																
M.B.	532 000	100	88	75	70	70	60	55	50	22	3,6	-	0,8	1,0	2,3	55
D.H.	1 000 000	90	90	90	90	75	68	68	60	48	20	2,3	2,4	1,3	0,9	55
Plasmin (E/ml)																
M.B.	532 000	0	0	0	0,002	0,004	0,007	0,007	0,007	0,009	0,007	-	0	0	0	0
D.H.	1 000 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0,011	0,022	0,006	0	0	0	0

Tabelle 12

Zahlenangaben über das Verhalten der gerinnungs-physiologischen Parameter bei 2 Patienten mit erhöhtem CAC. Die fibrinolytische Therapie wurde schematisch mit 250 000 E SK/20 Minuten gestartet.
Sowohl bei Patient M.B. (CAC 532 000 E Anti-SK) als auch bei Patient D.H. (CAC 1 000 000 E Anti-SK) kam es zu verzögerten Reaktionen. Die beginnenden Veränderungen im Gerinnungssystem traten exakt zu dem Zeitpunkt auf, an dem die zirkulierenden Antikörper abgebunden waren.
CAC = Circulating Anti-Streptokinase Content

Tabelle 12

Pat.	CAC-E SK	O-Wert	Beobachtungszeit Minuten 2	5	10	15	20	30	60	120	240	Stunden 8	24	48	72	96
Thromboplastinzeit (%)																
M.B.	532 000	100	100	100	100	100	100	100	100	80	50	-	56	100	48	17,5
D.H.	1 000 000	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	38	87	100	65	43
Partielle Thromboplastinzeit (sec)																
M.B.	532 000	37,5	37	31,5	36,5	36	34,5	35	38	48	58,5	-	38	44	76	97,5
D.H.	1 000 000	36	34,5	37,5	36,5	35,5	36	35,5	35	33	47	50,5	39	73,5	84	48
Reptilasezeit (sec)																
M.B.	532 000	21	21	22,5	22,5	22	22	23,5	28	31	40	-	25,5	16,5	25	21
D.H.	1 000 000	20	19	20,5	21	20	20,5	18	21,5	22	35	28	20	23,5	22,5	23
Fibrinogen (mg%)																
M.B.	532 000	361	372	366	361	372	355	372	333	266	222	-	222	388	277	261
D.H.	1 000 000	288	294	283	272	272	272	283	272	261	255	122	188	355	188	316

Tabelle 13

Verteilung der Streptokinase-Antikörpertiter bei Patienten, die in der Zeit von Januar 1973 bis Juli 1976 mit Streptokinase behandelt wurden.

Tabelle 13

Anti-Streptokinasetiter (E Anti-SK)	Zahl der Patienten	%
0 - 50 000	72	
50 000 - 100 000	71	
100 000 - 150 000	37	
150 000 - 200 000	11	
200 000 - 250 000	21	
	n = 212	= 84 %
250 000 - 500 000	22	
500 000 - 1 000 000	12	
1 000 000 - 2 000 000	5	
2 000 000 - 3 000 000	2	
	n = 41	= 16 %
Gesamtzahl der Patienten	= 253	= 100 %

A B B I L D U N G E N

Abb. 1

Streptokinase-Konzentration im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Innerhalb der ersten 20 min erfolgte die Gabe der ID entsprechend dem CAC. In dieser Zeit konnten keine freien Streptokinase-Quantitäten im Plasma der Patienten nachgewiesen werden. Erst nach 60 min war ein Mittelwert von 1,5 E SK/ml Plasma nachweisbar. Nach 24 Std. war ein Maximalwert von 10,2 E SK/ml Plasma erreicht. Trotz konstanter Zufuhr von 100 000 E Streptokinase pro Stunde über 72 Stunden sank die Streptokinase-Konzentration im Patientenplasma kontinuierlich ab.

ID = Initial Dose

CAC = Circulating Anti-Streptokinase Content

Abb. 1

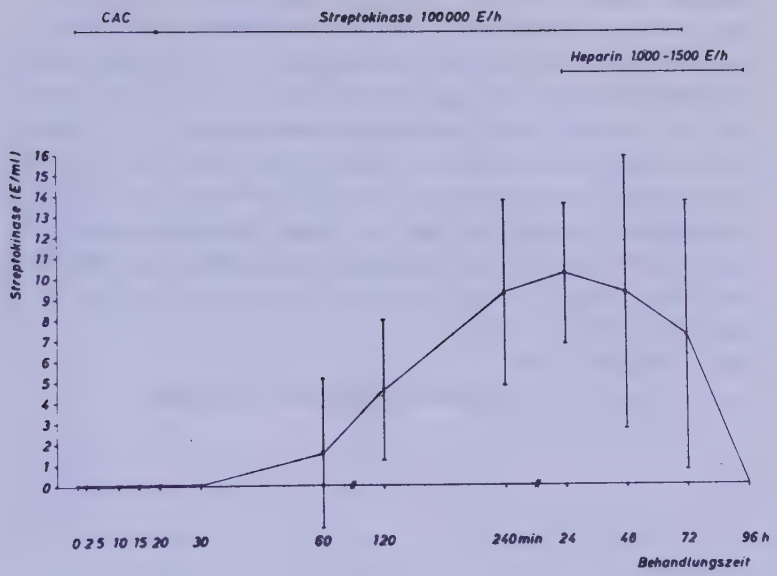

CAC
Streptokinase 100000 E/h
Heparin 1000 - 1500 E/h
Streptokinase (E/ml)
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0 2 5 10 15 20 30 60 120 240min 24 48 72 96 h
Behandlungszeit

Abb. 2

Plasminogen-Konzentration im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Innerhalb der ersten 20 min erfolgte die Gabe der ID entsprechend dem CAC. Nach Beendigung der Infusion der ID (20 min) konnte bereits eine Plasminogensenkung bis auf 53 % im Mittel registriert werden. Nach 4 Std. war die Plasminogen-Konzentration bereits auf 0,82 % abgefallen. Dieser Wert wurde über den weiteren Behandlungszeitraum von 24, 48 und 72 Std. annähernd gehalten. Nach Absetzen der Streptokinase-Infusion lagen die Werte 24 Std. später um 54 %.
ID = Initial Dose
CAC = Circulating Anti-Streptokinase Content

Abb. 2

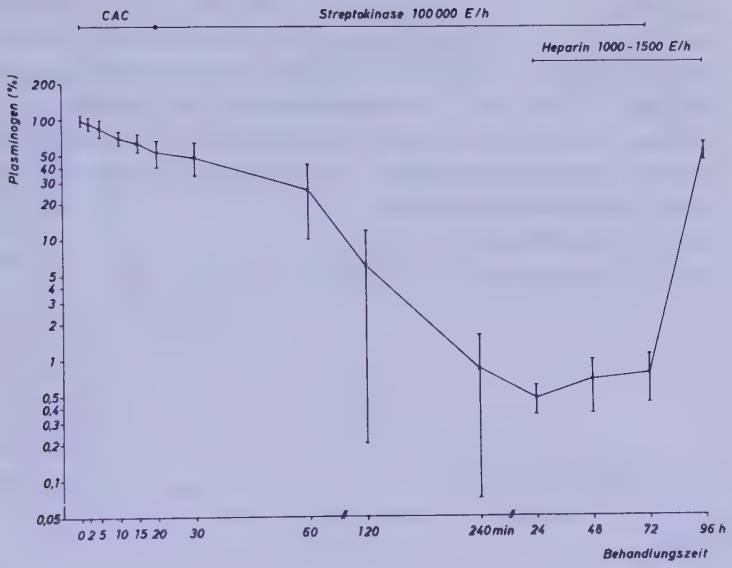

CAC
Streptokinase 100000 E/h
Heparin 1000-1500 E/h
Plasminogen (%)
200
100
50
40
30
20
10
5
4
3
2
1
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,05
0 2 5 10 15 20 30 60 120 240min 24 48 72 96 h
Behandlungszeit

Abb. 3

Plasmin-Konzentration im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Innerhalb der ersten 20 min erfolgte die Gabe der ID entsprechend dem CAC. Schon nach 5 min konnten erste Plasmin-Quantitäten von 0,002 NOVO-E/ml Plasma im Mittel nachgewiesen werden. 30 min nach Behandlungsbeginn war bereits ein Maximum an Plasmin mit 0,018 NOVO-E/ml Plasma erreicht. Nach 24 Behandlungsstunden konnte bereits kein Plasmin mehr nachgewiesen werden.
ID = Initial Dose
CAC = Circulating Anti-Streptokinase Content

Abb. 3

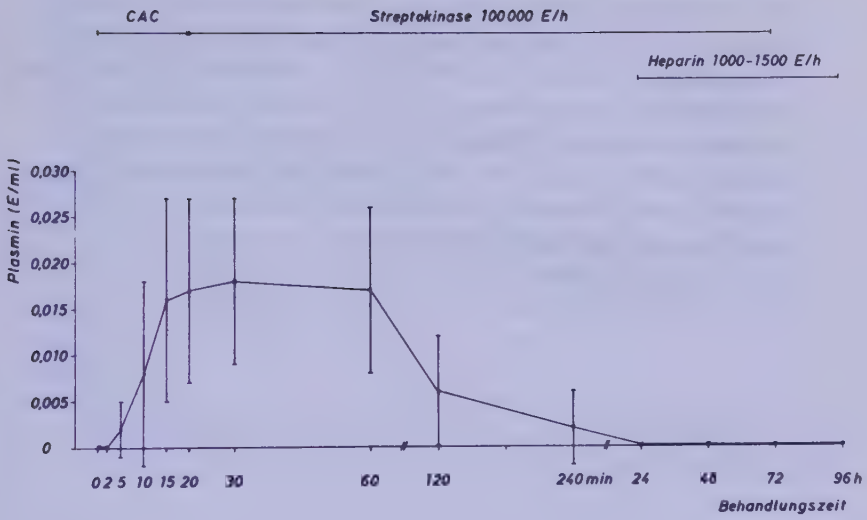

CAC
Streptokinase 100000 E/h
Heparin 1000-1500 E/h
Plasmin (E/ml)
0,030
0,025
0,020
0,015
0,010
0,005
0
0 2 5 10 15 20 30 60 120 240 min 24 48 72 96 h
Behandlungszeit

Abb. 4

Fibrinogen-Konzentration im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Innerhalb der ersten 20 min erfolgte die Gabe der ID entsprechend dem CAC. Nach Beendigung der Infusion der ID (20 min) konnte bereits eine leichte Fibrinogensenkung (mittlerer Ausgangswert 394 mg%, nach 20 min mittlerer Wert 333 mg%) registriert werden. Nach 24 Std. war ein Tiefstand von 150 mg% erreicht. Während der weiteren Streptokinase-Zufuhr erholte sich das Fibrinogen nur langsam und lag 24 Std. nach Absetzen der Therapie mit 260 mg% noch deutlich unter dem Ausgangswert von 394 mg%.
ID = Initial Dose
CAC = Circulating Anti-Streptokinase Content

Abb. 4

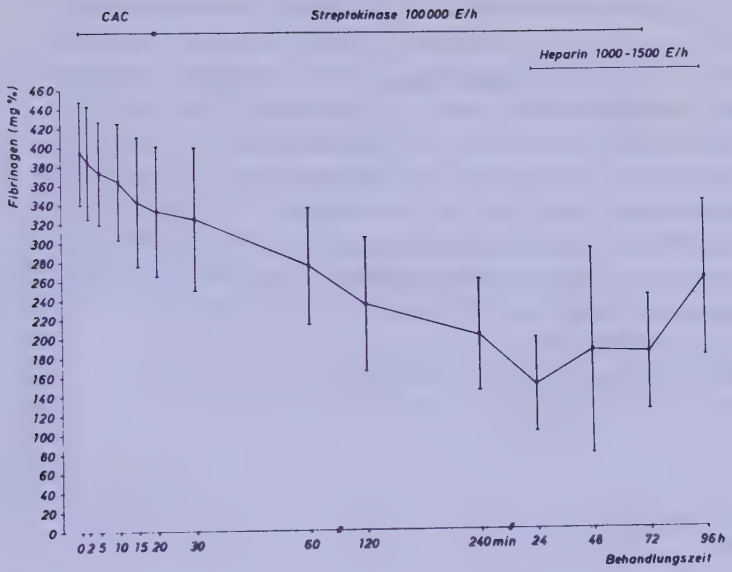

CAC
Streptokinase 100000 E/h
Heparin 1000-1500 E/h
Fibrinogen (mg%)
460
440
420
400
380
360
340
320
300
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0 2 5 10 15 20 30 60 120 240 min 24 48 72 96 h
Behandlungszeit

Abb. 5

Verhalten der Prothrombinzeit nach QUICK im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinase-behandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Innerhalb der ersten 20 min erfolgte die Gabe der ID entsprechend dem CAC. Während 20 min nach Infusionsbeginn ein mittlerer Quickwert von 90,3 % registriert wurde, war der niedrigste Wert mit 32,3 % (Mittelwert) nach 240 min erreicht. 12 Std. Vor Beendigung der Streptokinase-Therapie wurde mit der oralen Antikoagulation begonnen. Dies kam in einem erneuten Abfall des Quickwertes zum Ausdruck.
ID = Initial Dose
CAC = Circulating Anti-Streptokinase Content

Abb. 5

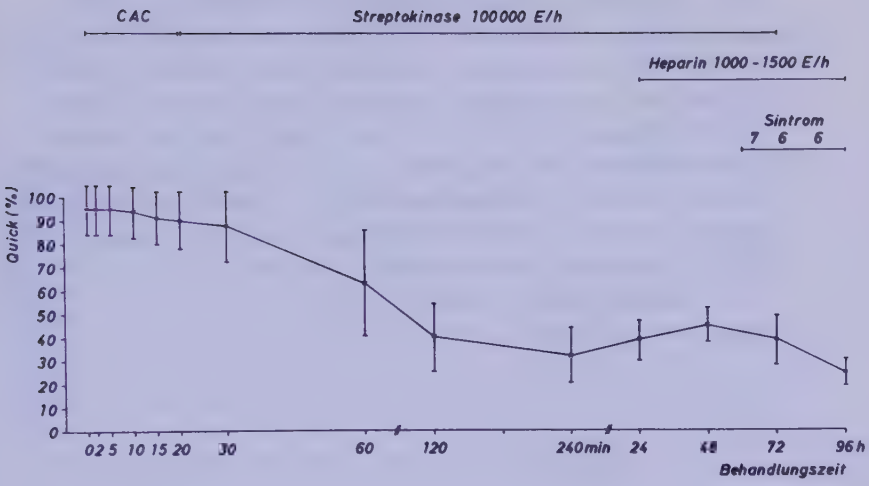

CAC
Streptokinase 100000 E/h
Heparin 1000 - 1500 E/h
Sintrom
7 6 6
Quick (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 2 5 10 15 20 30 60 120 240 min 24 48 72 96 h
Behandlungszeit

Abb. 6

Verhalten der partiellen Thromboplastinzeit im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Innerhalb der ersten 20 min erfolgte die Gabe der ID entsprechend dem CAC. Einer Hyperkoagulabilität nach 15 min (mittlerer Ausgangswert 38,5 sec) mit verkürzten Gerinnungszeiten im Mittel von 35,2 sec folgte eine Hypokoagulabilität mit deutlichem PTT-Anstieg bis auf ein Maximum von 66,5 sec zwei Stunden nach Infusionsbeginn. Ab der 48. Behandlungsstunde diente die partielle Thromboplastinzeit der Überwachung der Heparintherapie. Die PTT wurde auf Werte zwischen 60 und 90 sec eingestellt.
ID = Initial Dose
CAC = Circulating Anti-Streptokinase Content

Abb. 6

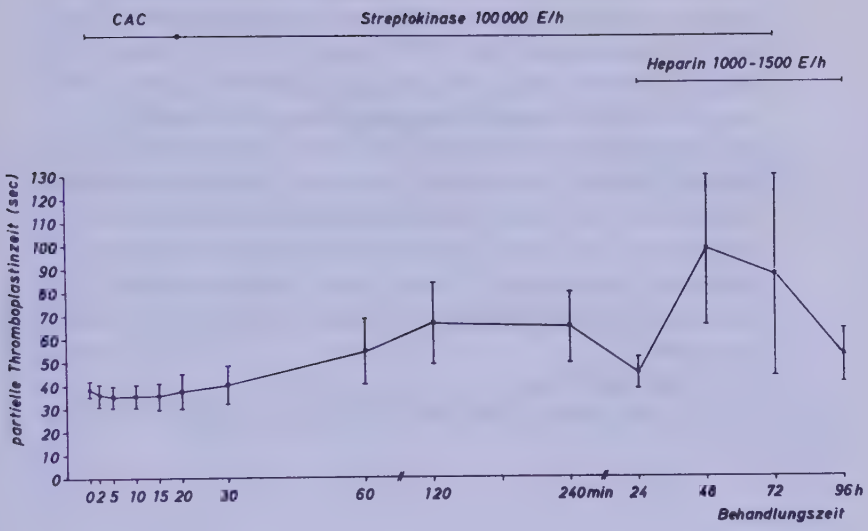

CAC
Streptokinase 100000 E/h
Heparin 1000-1500 E/h
partielle Thromboplastinzeit (sec)
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 2 5 10 15 20 30 60 120 240min 24 48 72 96h
Behandlungszeit

Abb. 7

Verhalten der korrigierten Reptilasezeit im Plasma von 10 Patienten während einer 3-tägigen Streptokinasebehandlung unter besonderer Berücksichtigung der Frühphase. Innerhalb der ersten 20 min erfolgte die Gabe der ID entsprechend dem CAC. Einer leichten Hyperkoagulabilität nach 2 min folgte eine beginnende Hypokoagulabilität nach 15 min mit einer mittleren Gerinnungszeitverlängerung von 23,5 sec. Nach einer Behandlungszeit von 120 min lag die Gerinnungszeit im Mittel bei 34,5 sec. Diese Verlängerung beruhte ausschließlich auf dem Vorhandensein von FDP (Fibrin Degrating Products). 24 Std. nach Behandlungsbeginn war der antikoagulatorische Effekt der FDP kaum noch vorhanden.

ID = Initial Dose
CAC = Circulating Anti-Streptokinase Content

Abb. 7

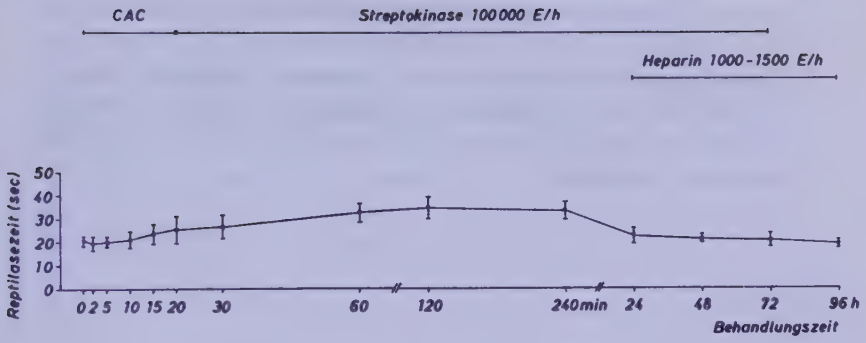

CAC
Streptokinase 100000 E/h
Heparin 1000-1500 E/h
Reptilasezeit (sec)
50
40
30
20
10
0
0 2 5 10 15 20 30 60 120 240min 24 48 72 96 h
Behandlungszeit

Abb. 8

Beziehung zwischen Körpergewicht und Streptokinase-Spiegel im Plasma. Dargestellt sind die gemessenen Einzelwerte der Streptokinase-Konzentration im Plasma von 10 Patienten zu Beginn der fibrinolytischen Therapie in Zeitabständen von 1/2 bis 4 Stunden sowie nach 24, 48 und 72 Stunden. Die Reihenfolge der Patienten ist bestimmt durch das ermittelte Körpergewicht. Während in der Frühphase kein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Streptokinase-Spiegel im Plasma zu bemerken war, schien die Streptokinase-Konzentration nach 24, 48 und 72 Stunden mit steigendem Körpergewicht eine abnehmende Tendenz zu haben.

Abb. 8

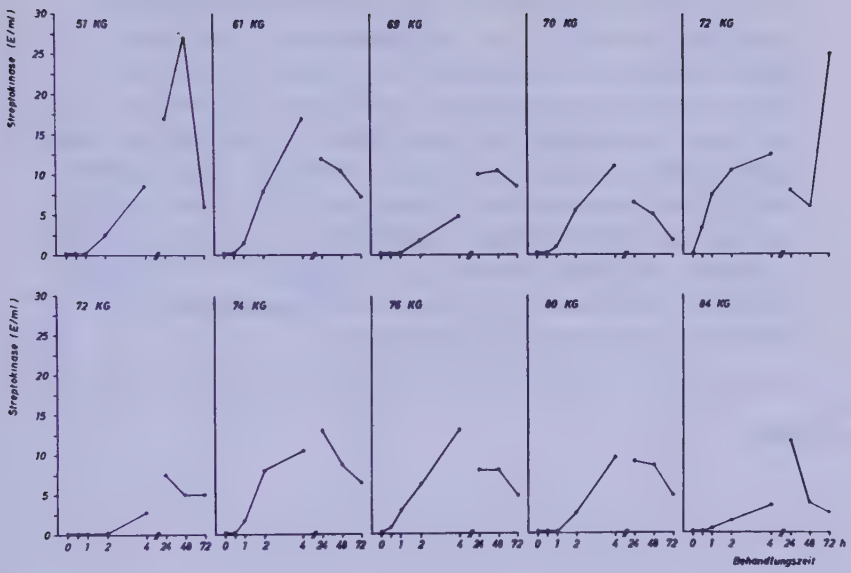

51 KG
61 KG
69 KG
70 KG
72 KG
72 KG
74 KG
76 KG
80 KG
84 KG
Streptokinase (E/ml)
Behandlungszeit

Abb. 9

Korrelation zwischen Streptokinasegehalt im Plasma 1, 2 und 4 Stunden nach Beginn der Streptokinase-Infusion und dem Körpergewicht der Patienten. Die Anzahl der Probanden betrug n = 10. Eingezeichnet wurden die arithmetischen Mittelwerte. Es errechnete sich ein Regressionskoeffizient von b = - 0,048. Die beiden Variablen verhielten sich gegenläufig, der Korrelationskoeffizient betrug r = - 0,147. Es konnte somit keine Korrelation zwischen dem Körpergewicht der Patienten und der im Plasma nachgewiesenen Streptokinase 1, 2 und 4 Stunden nach Infusionsbeginn festgestellt werden. Die mittlere Abweichung der y-Werte von der Regressionsgeraden lag bei s = $\pm$ 3,2 E SK/ml.

Abb. 9

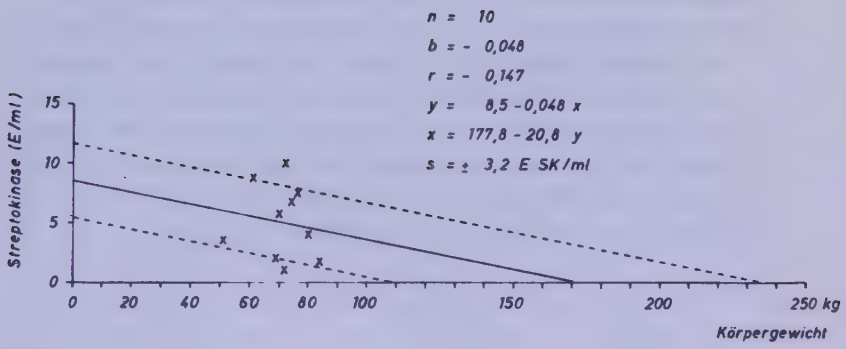

n = 10
b = - 0,048
r = - 0,147
y = 8,5 - 0,048 x
x = 177,8 - 20,8 y
s = ± 3,2 E SK/ml
Streptokinase (E/ml)
15
10
5
0
0
20
40
60
80
100
150
200
250 kg
Körpergewicht

Abb. 10

Korrelation zwischen Streptokinasegehalt im Plasma 24, 48 und 72 Stunden nach Beginn der Streptokinase-Infusion und dem Körpergewicht der Patienten. Die Anzahl der Probanden betrug n = 10. Eingezeichnet wurden die arithmetischen Mittelwerte. Es errechnete sich ein Regressionskoeffizient von b = - 0,278. Die beiden Variablen verhielten sich gegenläufig, der Korrelationskoeffizient betrug r = - 0,627. Es zeigte sich somit eine schwache Korrelation zwischen dem Körpergewicht der Patienten und der im Plasma nachgewiesenen Streptokinase 24, 48 und 72 Stunden nach Behandlungsbeginn. Die mittlere Abweichung der y-Werte von der Regressionsgeraden lag bei s = $\pm$ 3,5 E SK/ml.

Abb. 10

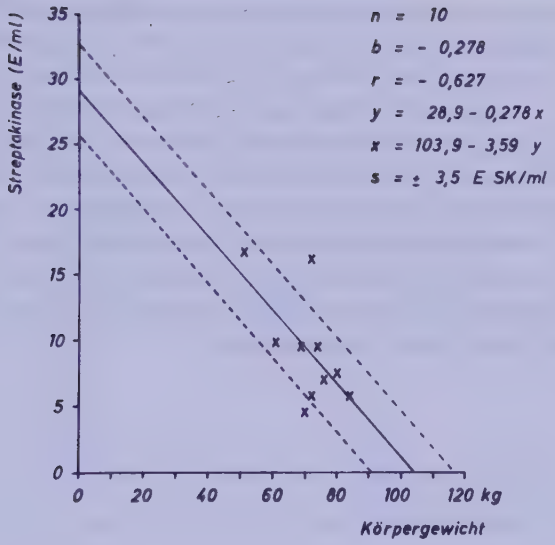

n = 10
b = - 0,278
r = - 0,627
y = 28,9 - 0,278 x
x = 103,9 - 3,59 y
s = ± 3,5 E SK/ml
Streptokinase (E/ml)
35
30
25
20
15
10
5
0
0
20
40
60
80
100
120 kg
Körpergewicht

Abb. 11

Beziehung zwischen Streptokinase-Antikörper und Streptokinase-Spiegel im Plasma. Dargestellt sind die gemessenen Einzelwerte der Streptokinase-Konzentration im Plasma von 10 Patienten zu Beginn der fibrinolytischen Therapie in Zeitabständen von 1/2 bis 4 Stunden sowie nach 24, 48 und 72 Stunden. Die Reihenfolge der Patienten ist bestimmt durch den ermittelten Antikörpergehalt (CAC = Circulating Anti-Streptokinase Content). Zu Beginn der Therapie konnte eine Abnahme der Streptokinase-Konzentration mit zunehmendem Antikörpergehalt registriert werden, während eine derartige Abhängigkeit der Streptokinase-Konzentration im Plasma von den zirkulierenden Antikörpern im weiteren Therapieverlauf (24, 48 und 72 Stunden) nicht mehr gegeben war.

Abb. 11

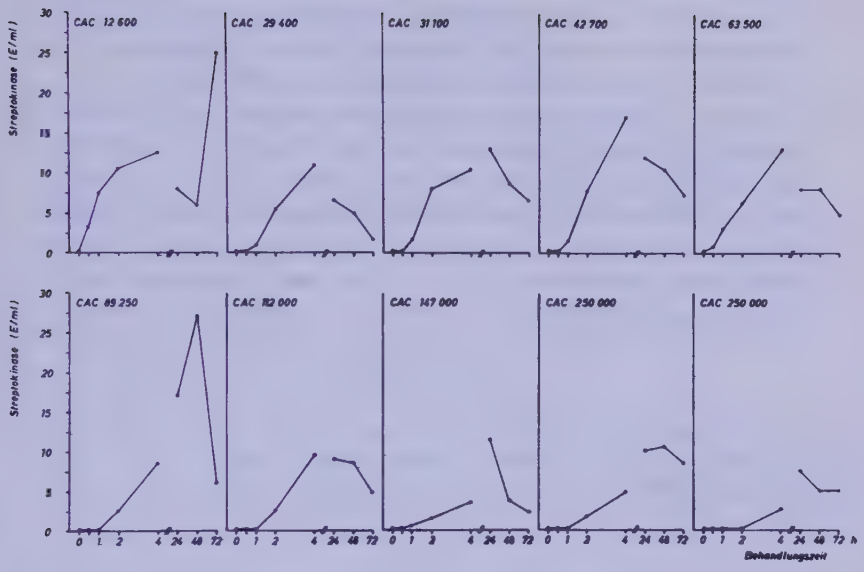

CAC 12 600
CAC 29 400
CAC 31 100
CAC 42 700
CAC 63 500
CAC 89 250
CAC 112 000
CAC 147 000
CAC 250 000
CAC 250 000
Streptokinase (E/ml)
Streptokinase (E/ml)
0 5 10 15 20 25 30
0 1 2 4 24 48 72
Behandlungszeit

Abb. 12

Korrelation zwischen Streptokinasegehalt im Plasma 1, 2 und 4 Stunden nach Beginn der Streptokinase-Infusion und dem CAC (Circulating Anti-Streptokinase Content) der Patienten. Die Anzahl der Probanden betrug n = 10. Eingezeichnet wurden die arithmetischen Mittelwerte. Es errechnete sich ein Regressionskoeffizient von b = $- 3{,}064^{-5}$. Die beiden Variablen verhielten sich gegenläufig, der Korrelationskoeffizient lag bei r = - 0,868. Es zeichnete sich somit eine Korrelation zwischen dem CAC der Patienten und dem Streptokinasegehalt im Plasma 1, 2 und 4 Stunden nach Infusionsbeginn ab. Die mittlere Abweichung der y-Werte von der Regressionsgeraden lag bei s = $\pm$ 1,6 E SK/ml.

Abb. 12

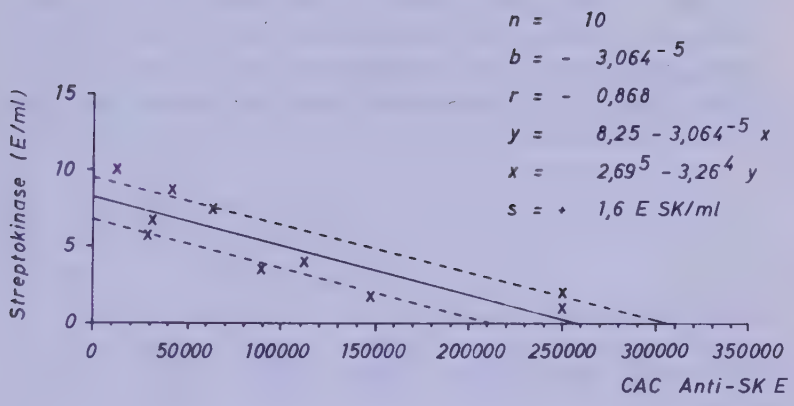
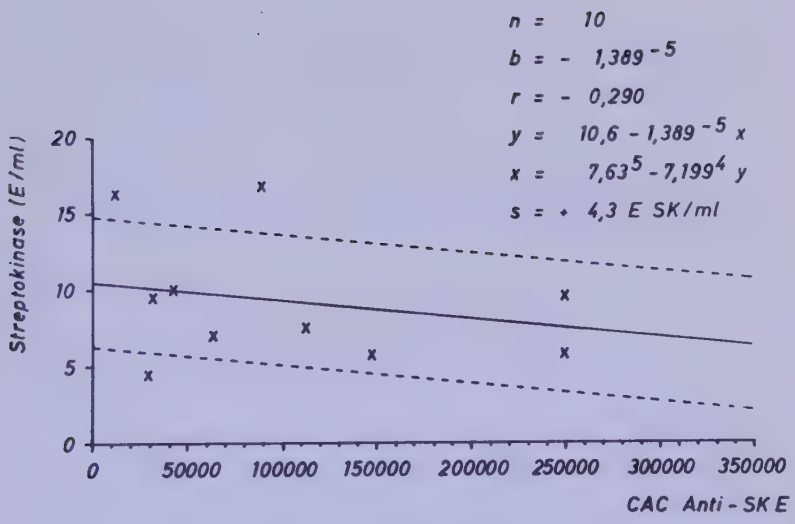

n = 10
b = - 3,064 $^{-5}$
r = - 0,868
y = 8,25 - 3,064 $^{-5}$ x
x = 2,69 ^{5} - 3,26 ^{4} y
s = ± 1,6 E SK/ml
Streptokinase (E/ml)
15
10
5
0
0
50000
100000
150000
200000
250000
300000
350000
CAC Anti-SK E

Abb. 13

Korrelation zwischen Streptokinasegehalt im Plasma 24, 48 und 72 Stunden nach Beginn der Streptokinase-Infusion und dem CAC (Circulating Anti-Streptokinase Content) der Patienten. Die Anzahl der Probanden betrug n = 10. Eingezeichnet wurden die arithmetischen Mittelwerte. Es errechnete sich ein Regressionskoeffizient von b = $- 1{,}389^{-5}$. Die beiden Variablen verhielten sich gegenläufig, der Korrelationskoeffizient betrug r = - 0,290. Es bestand somit keine Korrelation zwischen beiden Parametern. Die mittlere Abweichung der y-Werte von der Regressionsgeraden lag bei s = $\pm$ 4,3 E SK/ml.

Abb. 13


n = 10
b = - 1,389 -5
r = - 0,290
y = 10,6 - 1,389 -5 x
x = 7,63 5 - 7,199 4 y
s = + 4,3 E SK/ml
Streptokinase (E/ml)
20
15
10
5
0
0
50000
100000
150000
200000
250000
300000
350000
CAC Anti-SK E

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Martin danke ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Betreuung bei der Arbeit.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. med. W. Schoop, daß ich die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen in der Aggertalklinik, Engelskirchen, durchführen durfte.

Weiterhin danke ich Frl. H. Auel für ihre Unterstützung bei der technischen Durchführung der Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 22.12.1942 wurde ich als Sohn des Dr. Heinz Bluschke und seiner Ehefrau Clara geb. Schlüter in Berlin geboren.
Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Braunschweig Lehndorf, anschließend das Martino-Katharineum Gymnasium und seit 1959 bis zur Reifeprüfung 1963 das Hoffmann-von-Fallersleben Gymnasium ebenfalls in Braunschweig.
Im Sommersemester 1963 begann ich mit dem Jurastudium in Freiburg, das ich im Wintersemester in München fortsetzte.
Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1964 an der Universität Bonn, wo ich im Juli 1970 die ärztliche Prüfung bestand. Von Januar 1971 bis Dezember 1971 war ich als Medizinalassistent im Städtischen Krankenhaus Düren je vier Monate auf der Inneren, der Chirurgischen und der Anästhesieabteilung tätig. Anschließend war ich Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung desselben Hauses. Von November 1972 bis Januar 1974 war ich als wehrpflichtiger Stabsarzt in Munster. Von Februar 1974 bis Dezember 1974 arbeitete ich als chirurgischer Assistenzarzt im Städtischen Krankenhaus Porz. Von März 1975 bis heute bin ich als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung der Aggertalklinik in Engelskirchen tätig.